

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Fisiología



**TESIS DOCTORAL**

**Influencia de la menopausia en la prevalencia de la resistencia a la insulina en la población urbana de Talavera de la Reina**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**María Remedios Asensio Nieto**

Director

**Jesús Ángel Fernández-Tresguerres Hernández**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**

**DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA**



**TESIS DOCTORAL**

**“INFLUENCIA DE LA MENOPAUSIA EN LA PREVALENCIA DE LA  
RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA POBLACIÓN URBANA DE  
TALAVERA DE LA REINA”**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA**

**PRESENTADA POR**

**M<sup>a</sup> REMEDIOS ASENSIO NIETO**

**Madrid, 2015**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**

**DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**“INFLUENCIA DE LA MENOPAUSIA EN LA PREVALENCIA DE LA  
RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA POBLACIÓN URBANA DE  
TALAVERA DE LA REINA”**

**PRESENTADA POR**

**M<sup>a</sup> Remedios Asensio Nieto**

**DIRECTOR**

**Dr. D. Jesús Ángel Fernández-Tresguerres Hernández**

**Madrid, 2015**



## INFORME DEL DIRECTOR

El trabajo realizado por Dña. Remedios Asensio Nieto, titulado "Influencia de la menopausia en la prevalencia de la resistencia a la insulina en la población urbana de Talavera de la Reina" Cumple con todas las características de originalidad, metodología adecuada y discusión crítica de los resultados, como para ser presentado para aspirar al Título de Doctor en Medicina por la Universidad Complutense ante el correspondiente Tribunal.

Madrid 21 de Octubre de 2015

A handwritten signature in black ink, enclosed within a large, loopy oval shape. The signature itself is stylized and appears to be a combination of letters, possibly 'R. Asensio'.



A mis padres “in memoriam”:

*“Estar preparado es importante, saber esperar lo es aún más,  
pero aprovechar el momento adecuado es la clave de la vida”.*

*Arthur Schnitzler (1862-1931)*





## AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a todas las personas que han estado a mi lado durante estos años y sin las cuales no habría podido conseguir el sueño que siempre tuve, desde que terminé la carrera de Medicina, y que fue hacer el Doctorado.

En primer lugar quiero hablar de mi Director, el Dr. Jesús Ángel Fernández-Tresguerres, gracias Jesús, por estar siempre ahí apoyándome, con paciencia y constancia, siempre cercano y accesible, aportando todos tus conocimientos y animándome a seguir haciéndome ver que era posible.

Al personal de la Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina, desde el personal administrativo hasta los directores y facultativos por facilitarme los datos necesarios para el desarrollo de este trabajo.

Cómo no, a las mujeres que de forma voluntaria quisieron colaborar con su cuerpo para la extracción de muestras, no importándoles el tiempo dedicado o el daño que se les pudiera causar.

A los los Técnicos de Salud, Dra. Rosana Irtuesta de la Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina, y a Dr. Alejandro Villarín de la Gerencia de Atención Primaria de Toledo, que me ayudaron con el análisis estadístico y asesoramiento metodológico del trabajo; y cómo no, a mi amiga y compañera de Instituto, Ángeles Calderón, Bioestadista de profesión que después de 33 años sin saber nada de ella, y gracias a las nuevas redes sociales, me ofreció su ayuda en aquellas tablas y gráficos que se habían quedado atrás.

Al personal del Laboratorio del Hospital General Nuestra Señora del Prado desde el principio dispuestos a colaborar en lo que necesitara. A la Jefa de Servicio: Dra. M<sup>a</sup> Teresa Gil por facilitarme el acceso tanto al Servicio, como al personal y material para la realización de las muestras; a la Dra. Carmen Jiménez, facultativo de la sección de hormonas siempre accesible y colaboradora para conseguir los objetivos y al Dr. Fernando Bustos de la sección de bioquímica; a las enfermeras, auxiliares y personal técnico del laboratorio sin los cuales la toma y procesamiento de las muestras no hubiera sido posible.

A Roche Diagnostic por facilitar los reactivos para la determinación de las muestras.

A la Dra. Eva Bobadilla, compañera infatigable que desde la distancia sigue estando presente por su cariño y su ayuda, y sin la cual no habría podido terminar la carrera de Medicina.

A mis compañeros de enfermería de los Hospitales de Llerena y Badajoz, que gracias a sus cambios de turno, me facilitaron la asistencia a clases, y así poder terminar la carrera de Medicina.

En Talavera de la Reina a mis compañeras, la Dra. Alicia García Testal, entonces tutora de Medicina Familiar y Comunitaria siempre a mi lado, apoyándome, escuchando mis problemas y resolviendo todas aquellas dudas que se me presentaron y, que con su experiencia, supo resolver, y a la Dra. Belén Zambrano, mi R mayor, que me ayudó en la recogida de datos.

A Gabriel, Rafa y Rocío, que amablemente y desinteresadamente y aún quitando tiempo de sus ratos libres, me ayudaron con el inglés.

A mis amigos de Badajoz y de Toledo, que estuvieron a mi lado, aguantando cada día, escuchando y alentando para que no flaqueara en mi lucha.

Y cómo no a mi familia, a mis padres que me dieron la vida (aunque nos dejaron pronto), me enseñaron a luchar, a ser responsable y a estar al lado de los que me necesitan. Siempre decían: “el saber no ocupa lugar”. A mis hermanos, Paulino, Pepe y Juan. Hermano Juan gracias por estar ahí durante toda mi carrera, por tu cariño y por insistir en que siguiera cuando me sentía sin fuerzas.

A mi pareja, Antonio, tímido y paciente, siempre a mi lado, apoyándome para que no me desanimara, aguantando mis arrebatos y enfados, colaborando con sus conocimientos en la elaboración de tablas y gráficos que se me resistían, gracias, muchas gracias.

## INDICE

	Pag.
DEDICATORIA,.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	3
INDICE,.....	5
RESUMEN,.....	9
ABSTRAC,.....	15
INTRODUCCIÓN,.....	21
1.- Páncreas endocrino,.....	21
2.- Fisiología de la regulación sistémica de la glucosa,.....	23
3.- Insulina,.....	24
4.- Regulación de la secreción de insulina,.....	26
- Efectos fisiológicos de la insulina,.....	29
- Efectos fisiológicos del glucagón,.....	34
- Otras sustancias hormonales reguladoras de la glucemia,.....	37
3.- Diabetes Mellitus,.....	37
- Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1). Agresión inmunitaria,.....	39
- Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2). Resistencia a la Insulina (RI). Papel del tejido adiposo visceral. Papel desempeñado por citoquinas(adipoquinas,interleukinas,TNF $\alpha$ , etc) en RI,.....	42
<u>I.- DMT2,.....</u>	42
<u>II.- Resistencia a la insulina,.....</u>	42
<u>III.- Papel de la grasa visceral en la RI,.....</u>	47
<u>III.- Papel de la grasa visceral en la RI,.....</u>	61
<u>IV.- Papel de las moléculas segregadas por el tejido adiposo en</u>	

<u>la RI</u> ,.....	69
4.- Mecanismos de compensación iniciales por la célula beta,.....	80
5.- Incapacidad de secreción compensadora de la célula $\beta$ . Efecto del estrés oxidativo. Hiperglucemia,.....	83
6.- La menopausia,.....	90
- Hormonas sexuales,.....	90
- Regulación de la función ovárica,.....	94
- Menopausia. Características generales.....	98
-Influencia de la menopausia en la DMT2. Elementos que juegan Papel,.....	106
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> ,.....	117
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> ,.....	119
-Diseño de estudio,.....	119
-Lugar del estudio,.....	119
-Población de estudio,.....	119
-Período de estudio,.....	119
-Criterios de inclusión,.....	119
-Criterios de exclusión,.....	119
-Selección de la muestra,.....	119
-Tamaño de la muestra,.....	119
-Método de reclutamiento.....	120
- <u>Variables de estudio</u> .....	120
- <u>Recogida de datos</u> .....	121
- <u>Valores de referencia de las diferentes variable</u> .....	122
- <u>Métodos de determinación de las diferentes variables Bioquímicas</u> .....	123
-Codificación y tabulación.....	141

-Consideraciones éticas.....	141
-ANÁLISIS DE DATOS.....	142
RESULTADOS:.....	143
1.-Tamaño de la muestra,.....	143
2.- Datos demográficos,.....	143
3.- Exploración física y medidas antropométricas,.....	144
4.- Variables clínicas,.....	146
5.- Análisis de sangre,.....	147
6.- SITUACIÓN REPRODUCTIVA:.....	149
6.1.- Distribución de mujeres en los diferentes grupos,.....	150
6.2.- Hormona Folículo estimulante (FSH), concentración según estadio reproductivo,.....	150
6.3.- Relación situación reproductiva y obesidad.....	152
6.3.1.-Obesidad según Índice de Masa Corporal (IMC),.....	152
6.3.2.-Obesidad según Perímetro de Cintura (PC),.....	158
6.4.- Situación reproductiva y factores de la inflamación, Proteína C Reactiva (PCR),.....	161
6.5.- Relación entre la situación reproductiva y la resistencia a la Insulina,.....	168
6.6.- Relación situación reproductiva, obesidad y resistencia a la insulina ,.....	172
6.6.1.-Resistencia a la insulina y obesidad por IMC según situación reproductiva,.....	172
6.6.2.-Resistencia a la insulina y Obesidad Central (PC) según situación reproductiva,.....	178
6.7.- Relación entre la situación reproductiva y la HTA,.....	183
6.8.- Relación situación reproductiva y dislipemia (DL),.....	186
7.- CORRELACION ENTRE VARIABLES,.....	193
DISCUSION,.....	197
CONCLUSIONES,.....	253
BIBLIOGRAFIA,.....	255

ANEXO I (Hoja de Consentimiento informado),.....	275
ANEXO II (Ficha de Recogida de Datos),.....	289
ANEXO III (Hoja de Participación en el Trabajo de Investigación),.....	291

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La menopausia es una etapa en la vida de la mujer que se produce como consecuencia del agotamiento de los folículos ováricos. En éstos se producen las hormonas sexuales femeninas: estrógenos y progesterona que van a disminuir considerablemente en esta etapa y que por reducción del mecanismo de feed back negativo producen elevación de las hormonas gonadotropas: FSH y LH.

El descenso de estrógenos, tiene como consecuencia una serie de alteraciones que repercutirán en la calidad de vida de la mujer. Aumenta la susceptibilidad a enfermedades crónicas como obesidad (con alteración en la distribución de la grasa), hipertensión arterial (HTA), resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), dislipemia (DL), afectación del sistema nervioso central (SNC) y osteoporosis, entre otras.

El aumento de la grasa se debe a hiperplasia, o aumento del número de adipocitos y a hipertrofia, o aumento del tamaño de éstos.

La distribución de la grasa en la menopausia es la tipo androide en la que lo característico es el aumento de la grasa a nivel abdominal o visceral. El aumento de tamaño de los adipocitos favorece la producción de adipoquinas, ácidos grasos libres y/o inflamación por el aumento de los macrófagos (liberan citoquinas) y linfocitos, que llevan a la resistencia a la insulina. La leptina, es una hormona segregada por el tejido adiposo, que informa al cerebro de la magnitud de las reservas energéticas e interviene en la regulación del apetito.

La leptina también suprime la secreción de insulina por las células beta del páncreas. La disregulación del eje adipoinsular favorece la obesidad y la hiperinsulinemia asociada con la diabetes. Si la resistencia a la insulina no se corrige se produce una alteración del metabolismo glucídico y lipídico así como del equilibrio redox que con los años evolucionará, entre otras patologías a DMT2.

No hay nada claro respecto a la relación directa entre la disminución de las hormonas ováricas y el equilibrio del metabolismo hidrocarbonado pero si evidencias del efecto de la terapia hormonal sustitutiva (THS) sobre este



equilibrio. La RI aumenta un 6% cada año tras la menopausia si no reciben THS. El tratamiento con estrógenos y/o progestágenos debería ser considerado, teniendo en cuenta la edad y fase de comienzo, así como la dosis, tipo, vía de administración y tiempo de tratamiento de forma individualizada para cada mujer.

## **Objetivos**

Estimar cuál es la prevalencia de obesidad, HTA, DL y RI, según su etapa reproductiva (mujeres con ciclos regulares, perimenopáusicas y menopáusicas) en una población de mujeres talaveranas que acuden a los cuatro centros de Salud de la SS de dicha Ciudad en ese momento: La Estación, La Solana, Talavera Centro, y La Algodonera.

**Objetivos específicos:** a) Conocer cuál es la cantidad y distribución del tejido adiposo en la mujer según la etapa reproductiva. b) Establecer la relación en cada una de las fases reproductivas entre la grasa visceral, la HTA, la DL y la RI utilizando el índice HOMA, la medida del perímetro de cintura (PC) y el índice de masa corporal (IMC) como marcadores. c) Analizar la Proteína C Reactiva (PCR) en dicha población para estudiar su posible significación.

## **Material y Métodos.-**

Estudio observacional descriptivo transversal de prevalencia en la población urbana de Talavera de la Reina desde Abril de 2010 hasta Junio de 2011 participan mujeres de entre 35 y 64 años que no padecieran enfermedad sistémica grave, cardiovascular o cáncer. Los diabéticos, hipertensos o dislipémicos en tratamiento, no se excluyeron. Seleccionadas de forma aleatoria simple, a partir de la base de datos de la tarjeta sanitaria de la Gerencia de Atención Primaria (GAP). La muestra se calculó para una prevalencia del SM del 21% según los datos existentes hasta entonces en España y resto del Mundo, y una precisión del 7 %, que resultó de 130 mujeres, sobre la que calculamos una tasa de no respuesta del 50% por lo que la muestra fue de 195 mujeres a entrevistar. La muestra se distribuyó según la situación reproductiva en: ciclos regulares, perimenopáusicas y menopáusicas. **Variables de estudio:** Presión Arterial (PA), Tensión Arterial Sistólica (TAS) y Tensión Arterial Diastólica (TAD), Peso y talla para el cálculo del índice de masa corporal (IMC) perímetro de cintura

(PC) y perímetro de cadera (PCad), Glucemia basal, Insulinemia basal, Colesterol Total (CT), Colesterol Unido a Lipoproteínas de alta densidad (HDLc), Colesterol Unido a Lipoproteínas de baja densidad (LDLc), Triglicéridos (TG), Proteína C Reactiva (PCR) y Hormona Folículo Estimulante (FSH). Seguimos los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) para diagnóstico de síndrome metabólico (SM). Aprobado por el comité ético del Hospital General Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina.

**Análisis de datos.** Para el análisis univariante descriptivo de variables cualitativas se tomaron las frecuencias y porcentajes, en las variables de tipo cuantitativo las medidas de tendencia central (media) y desviación estándar (DE). Con la prueba de Kruskal Wallis comparamos medias de variables con distribuciones no paramétricas. En el análisis bivalente de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba de coeficiente de correlación de Pearson. La comparación de medias entre dos grupos se analizó mediante t de Student y U de Mann-Whitney. El análisis de las variables categóricas, con más de tres niveles, con el test de ANOVA. El programa estadístico usado fue SPSS (versión 15.0) y Epidat. La significación estadística se estableció en el 5%. El test de Bonferroni se utilizó para comparaciones múltiples.

## **Resultados**

De las 145 mujeres, 50 eran menopáusicas (el 34,48%), 43 perimenopáusicas (el 29,66%) y 52 (35,86%) tenía ciclos regulares.

Las medias de las variables son: FSH:  $37,63 \pm 36,17$ ; IMC:  $28,13 \pm 5,46$ ; PC:  $90,87 \pm 12,70$ ; PCR:  $2,56 \pm 2,82$ ; índice HOMA:  $2,23 \pm 1,97$ ; TAS:  $119,2 \pm 15,2$ ; TAD:  $71,3 \pm 9,1$ ; CT:  $201,09 \pm 40,69$ ; HDL:  $62,76 \pm 12,74$ ; LDL:  $121,4 \pm 37,56$  y TG:  $98,40 \pm 61,97$ .

La FSH se correlaciona bidireccionalmente además de con la situación reproductiva  $p < 0,01$ , con la TAS  $p = 0,04$  y con LDL  $p < 0,01$ .

La significación estadística entre sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ), obesidad ( $IMC \geq 30$ ) y OC con la situación reproductiva fue de  $p = 0,008$ ,  $p = 0,096$  y  $p = 0,007$ , respectivamente.

La PCR patológica si  $\geq 5$  con  $p < 0,099$  intergrupos. Entre PCR y obesidad (IMC)  $p = 0,004$  intergrupos; 18 (85,7%) tienen OC y  $p < 0,352$  intergrupos.

De las 145 mujeres 36 tuvieron RI (casi la 3ª parte, un 24,8%) y de ellas 17 eran perimenopáusicas un 47,2%, casi la mitad de las que tenían RI, 6 eran perimenopáusicas, un 16,7% y 13 tenían ciclos regulares un 36,1%; 17 de las 50 menopáusicas (34%), 6 de las perimenopáusicas (13,95%) y 13 de las que tienen ciclos regulares (25%). 33 tienen sobrepeso lo que supone un 91,6% con significación estadística de  $p < 0,001$ . La obesidad central está presente en 35 de las 36 mujeres, un 97,22%. Con significación estadística de  $p < 0,001$ .

La TAS intergrupos fue significativa y la TAD sólo entre menopáusicas y ciclos regulares utilizando el test de Bonferroni. Utilizando los valores de FID obtenemos HTA en 50 mujeres de las 145, lo que supone un 34,5%; distribuidas según situación reproductiva 31 (62,0%) eran menopáusicas, 12 (27,9%) perimenopáusicas y sólo 7 (13,5%) tenían ciclos regulares, con significación estadística de  $p < 0,001$ . También de ambas con el PC, Pcad, IMC y TG. De la TAS con HDL  $p = 0,018$  y RI  $< 0,01$  y la TAD con FSH  $p = 0,04$ ; HDL  $p < 0,011$  y LDL  $p = 0,047$ .

De las 145 mujeres, 48 (33,1%) tienen dislipemia, y de ellas, 22 (44%) son menopáusicas, 11 (21,2%) tienen ciclos regulares y 15 (34,9%) perimenopáusicas, con  $p = 0,047$  ( $p < 0,05$ ); HDL  $p = 0,303$ ; LDL  $p = 0,08$  y TG  $p < 0,001$ . El HDL se relaciona significativamente  $p < 0,01$  con PC, TG, IMC y RI y con  $p < 0,05$  con PCad, TAS y TAD. El LDL con la FSH y los TG con  $p < 0,01$ ; o con situación reproductiva y TAD con  $p < 0,05$ . Entre TG y el PC, TAS y TAD, LDL, HDL, IMC y RI  $p < 0,01$ , y con  $p < 0,05$  para el Pcad.

**Discusión:** aunque hay mucho escrito sobre la RI no hay mucho en relación con la situación reproductiva. Comparado con otros estudios realizados también en Talavera de la Reina, aunque sin tener en cuenta la situación reproductiva los resultados son similares para la obesidad, HTA y dislipemia.

**Conclusiones:** La edad media de las mujeres de nuestra muestra es de 49,21 años. El porcentaje de mujeres en cada uno de los estadios ovulatorios es similar. La proporción de mujeres con sobrepeso y obesidad, es mayor que las

que tienen peso normal independientemente de su situación reproductiva. Tanto el aumento de la FSH, como la diferente distribución de la grasa corporal visceral ó androide, u OC medida por PC se relacionan de forma directa con la menopausia con resultado estadísticamente significativo intergrupos, y también la significación intergrupos para el  $IMC \geq 25$ . Obtenemos correlación bidireccional entre RI y PC independientemente de su situación reproductiva. También con el IMC, HDL, TG y TAS. La TA aumenta al acercarnos a la menopausia con resultado estadísticamente significativo intergrupos tanto para la TAS como para la TAD; en esta última solamente entre regulares y menopáusicas. Existe también una relación directamente proporcional con el IMC, el PC, la RI, HDL y TG. La dislipemia aumenta al acercarnos a la menopausia y hay significación estadística intergrupos para el HDL y los TG, y de estos dos últimos con la HTA y la RI.



## **Abstract**

### **“The influence of menopause on the prevalence of insulin resistance in the urban population of Talavera de la Reina”**

## **Background**

Menopause is the stage in a woman's life that is characterized by depletion of ovarian follicles, leading to a considerable decrease in female sex hormones, oestrogen and progesterone. Henceforth the negative feedback mechanism is missing and the release of gonadotropic hormones LH and FSH is increased.

Oestrogen deficiency, leads to several alterations that might affect the quality of life of women. It promotes also chronic diseases such as obesity (with changes in fat distribution), hypertension (AHT), insulin resistance (IR), type 2 diabetes mellitus (DM 2), dyslipidemia (DL), central nervous system (CNS) alterations and osteoporosis, among others.

Increased percentage of fat tissue is due to hyperplasia, hypertrophy, and proliferation of adipocytes. Fat distribution in menopause is characterized by an increase of abdominal or visceral fat tissue, the so-called android type.

Hyperplasia of adipocytes favours the release of adipokines and free fatty acids. Further inflammation activity is maintained by an increased number of macrophages (via cytokine release) and lymphocytes, leading to progressive insulin resistance.

The hormone leptin is secreted by adipocytes, and informs the brain about the magnitude of energy reserves and is also involved in appetite regulation. Leptin suppresses insulin secretion by pancreatic beta cells. Dysregulation of this feedback mechanism promotes obesity and hyperinsulinemia. Insulin resistance (IR) progressively alters lipid and glucose metabolism, imbalances the oxidative-reduction reactions and might culminate in Diabetes Mellitus type 2.

There is no clear evidence about the direct relationship between the depletion of ovarian hormones and the carbohydrate metabolism balance, however a beneficial effect of hormone replacement therapy (HRT) on this balance has been described. After menopause IR increases by 6% per year if HRT is not applied. Treatment with oestrogen and / or progesterone should be evaluated, taking into account age, stage of onset of menopause, as well as dose, type, route of administration and treatment time.

## **Objectives**

To estimate the prevalence of obesity, Arterial hypertension (AHT), IR and dyslipidemia (DL), according to women's reproductive situation (regular menstrual cycles, perimenopause and menopause) in the female population attending one of the four public health care centres in Talavera (La Estación, La Solana, Talavera Centro, La Algodonera).

### **Specific objectives:**

- a) To assess the amount and distribution of fat tissue in women according to their reproductive stage.
- b) To establish correlations between each reproductive phase and visceral fat mass, AHT, DL, and IR using HOMA index, waist circumference (WC) and body mass index (BMI).
- c) To assess the significance of C-reactive protein (CRP) levels in this population.

## **Patients and methods**

Cross-sectional study conducted in the urban female population of Talavera de la Reina from April 2010 to June 2011. Eligible for inclusion were women aged between 35 and 64 years not suffering from severe systemic, cardiovascular or oncologic diseases. DM, AHT, and DL were not exclusion criteria. Women were randomly selected simply from the database of the health card of Primary Care Management (PCM). The sample was calculated for a prevalence of MS of 21% according to the existing data until then in Spain and also elsewhere in the world, and with a precision of 7%, which resulted from 130 women, and from which we calculated a non-response rate of 50% so the sample was established in 195

women that were interviewed. The population was stratified according to women's reproductive age: in menstruating , perimenopausal, and menopausal.

**Study variables:** blood pressure (BP), Systolic Blood Pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), weight and height to calculate body mass index (BMI), waist circumference (WC) and hip circumference (HC), fasting Glucose, fasting insulin, total cholesterol (TC), high density lipoproteins cholesterol (HDL-C), low density lipoproteins cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), C-reactive protein (CRP) and Follicle stimulating hormone (FSH) were determined. We have followed the criteria of the International Diabetes Federation (IDF) for the diagnosis of metabolic syndrome (MS). This study was approved by the human research committee of the Hospital Nuestra Señora del Prado in Talavera de la Reina.

**Analysis of data:** Categorical variables, expressed as absolute frequencies and percentages, were compared using Pearson's chi squared test. Differences in continuous variables, expressed as medians and standard deviation were assessed using non-parametric Mann-Whitney test, Kruskal Wallis test, and Student's t-test. Categorical variables with more than three parameters were analysed performing an ANOVA test. The Bonferroni test was used for multiple comparisons. SPSS version 15 was used for statistical analysis. Level of statistical significance was set at 5%.

## Results

Of the 145 women, 50 were menopausal (34.48%), 43 perimenopausal (29.66%) and 52 (35.86%) had regular cycles.

The means of the different parameters are: FSH:  $37.63 \pm 36.17$ ; BMI:  $28.13 \pm 5.46$ ; WC:  $90.87 \pm 12.70$ ; CRP:  $2.56 \pm 2.82$ ; HOMA index:  $2.23 \pm 1.97$ ; SBP:  $119.2 \pm 15.2$ ; DBP:  $71.3 \pm 9.1$ ; TC:  $201.09 \pm 40.69$ ; HDL:  $62.76 \pm 12.74$ ; LDL:  $121.4 \pm 37.56$  and TG:  $98.40 \pm 61.97$ .

FSH correlates bidirectionally with the reproductive status  $p < 0.01$  as well as with the SBP  $p = 0.04$  and with LDL  $p = 0.01$ .

The statistical significance between overweight ( $IMC \geq 25$ ), obesity ( $IMC \geq 30$ ) and OC with reproductive situation was  $p < 0.008$ ,  $p < 0.096$  and  $p < 0.007$ , respectively.



PCR was considered as pathological if  $\geq 5$  with  $p = 0.099$  intergroup. Between PCR and obesity (BMI)  $p = 0.004$  intergroup; 18 (85.7%) have OC and  $p < 0.352$  intergroup.

Of the 145 women 36 had IR (about a quarter, 24.8%) and of these 17 were menopausal 47.2%, almost half of those with IR, 6 were perimenopausal, 16.7%; and 13 had regular cycles 36.1%; 17 of the 50 Menopausal women (34%), 6 of the perimenopausal (13.95%) and 13 of which have regular cycles (25%). 33 are overweight representing an 91.6% with statistical significance of  $p < 0.001$ . Central obesity is present in 35 of the 36 women, 97.22%. With a statistical significance of  $p < 0.001$ .

The Intergroup SBP was significant and the DBP only among menopausal and regular cycles using the Bonferroni test. Using the values of FID we obtained AHT in 50 of the 145 women, representing 34.5%; distributed according to reproductive status 31 (62.0%) were menopausal, 12 (27.9%) perimenopausal and only 7 (13.5%) had regular cycles, with a statistical significance of  $p < 0.001$ . Also both the WC, HC, BMI and TG. Of the SBP with HDL  $p = 0.018$  and IR  $< 0.01$  and the DBP with FSH  $p = 0.04$ ; HDL  $p < 0.011$  and LDL  $p = 0.047$ .

Of the 145 women, 48 (33.1%) had dyslipidemia, and of these, 22 (44%) were menopausal, 11 (21.2%) have regular cycles and 15 (34.9%) perimenopausal, with  $p = 0.047$  ( $p < 0.05$ ); HDL  $p = 0.303$ ; LDL  $p = 0.08$  and TG  $p < 0.001$ . HDL significantly  $p < 0.01$  related to WC, TG, BMI and IR and  $p < 0.05$  with HC, SBP and DBP. The LDL with the FSH and TG with  $p < 0.01$ ; or reproductive and DBP situation with  $p < 0.05$ . Between TG and WC, SBP and DBP, LDL, HDL, BMI and IR  $p < 0.01$ , and  $p < 0.05$  for HC.

## **Discussion**

Although much has been written about IR there is not much in relation to the reproductive situation. Compared with other studies also made in Talavera de la Reina, but regardless of reproductive status results are similar for obesity, hypertension and dyslipidemia.

## **Conclusions**

The average age of the women in our sample is 49.21 years. The percentage of women in each of the ovulatory stage is similar. The proportion of overweight and

obese women is higher than those with normal weight regardless of their reproductive status. Both the increase in FSH and the different distribution of visceral body fat or Android, or OC measured by WC are related directly to menopause with a statistically significant result intergroup, and also shows significance intergroup for BMI  $\geq 25$ . We get bidirectional correlation between IR and WC regardless of their reproductive status. Also with BMI, HDL, TG and SBP. The TA increases as we approach menopause with a statistically significant intergroup result for both the SBP and for the DBP; in the latter only between regular cycle women and menopausal women. There is also a direct relationship with BMI, WC, IR, HDL and TG. Dyslipidemia increases as we approach menopause and there is no statistically intergroup significance for HDL and TG, and of these last two with hypertension and insulin resistance.



## INTRODUCCION

### 1.- Páncreas endocrino.

El **páncreas** es un órgano peritoneal mixto, exocrino y endocrino. Como glándula exocrina segrega enzimas digestivas que pasan al intestino delgado, y como órgano endocrino produce hormonas que pasan a la sangre, entre las que se encuentran: la insulina, el glucagón, el polipéptido pancreático y la somatostatina, entre otras.

Tiene forma cónica con un proceso unciforme medial e inferior, una cabeza, un cuello, un cuerpo y una cola. En la especie humana, su longitud oscila entre 15 a 23 cm, tiene un ancho de unos 4 cm y un grosor de 5 cm; con un peso que oscila entre 70 a 150 g. Histológicamente se pueden diferenciar bien la parte exocrina y la parte endocrina.

*La parte exocrina* está constituida por células epiteliales dispuestas en estructuras esféricas u ovoides huecas llamados acinos pancreáticos, formados por las células acinosas y en parte por las centroacinosas. Se encarga de secretar jugos digestivos al duodeno.

*La parte endocrina* se agrupa en los denominados islotes de Langerhans, que consisten en cúmulos de células secretoras de hormonas. Estos tipos de células son los siguientes:

a) células alfa que sintetizan y liberan glucagón. Éste aumenta el nivel de glucosa sanguínea (hormona hiperglucemiante), al estimular la formación de este carbohidrato a partir del glucógeno almacenado en los hepatocitos. También ejercen efecto en el metabolismo de proteínas y grasas. La liberación del glucagón es inhibida por la hiperglucemia. Representan entre el 10 y el 20% del volumen del islote, y se distribuyen de forma periférica;

b) células beta, que producen y liberan insulina, hormona hipoglucemiente que regula el nivel de glucosa en sangre (facilitando el uso de glucosa por parte de las células, y retirando el exceso de glucosa, que se almacena en el hígado y los músculos en forma de glucógeno, y en el tejido graso en forma de triglicéridos ). También producen Tirotropina, TRH, y constituyen alrededor del 70% de las células de los islotes;

c) células delta producen somatostatina, hormona que inhibe la contracción del músculo liso del aparato digestivo y de la vesícula biliar cuando la digestión ha terminado. Se cree que también regula la producción y secreción de insulina por las células beta y la producción y liberación de glucagón por las células alfa. Constituyen alrededor del 5%;

d) células epsilon hacen que el estómago produzca y libere la hormona grelina o ghrelina que además de estimular la secreción de la hormona del crecimiento, GH, en la hipófisis, favorece la regulación del metabolismo energético. Esta hormona estimula ciertas neuronas hipotalámicas, provocando un aumento del apetito;

e) células F , (también denominadas células PP) producen y liberan el péptido pancreático que controla y regula la secreción del páncreas. (Fernández Tresguerres et al. 4ª edición) (<http://es.wikipedia.org/wiki/P%C3%A1ncreas>)

Las relaciones íntimas entre los diferentes tipos de células de los islotes facilitan la comunicación intercelular y el control directo de la secreción de algunas de las hormonas por las demás. Así por ejemplo la insulina inhibe la secreción de glucagón, la amilina la de insulina y la somatostatina la de insulina y glucagón. (Guyton & Hall. 10ª edición).

Las células endocrinas representan el 60 % de las células de los islotes, el resto son células nerviosas endoteliales y células del tejido conjuntivo incluyendo fibroblastos y macrófagos. Las células de los islotes también contienen metaloproteínasa, metalotionina, cinasas dependientes de ciclina, factores de crecimiento semejantes a la insulina (insulin like growth factor, IGF) y otros péptidos y enzimas. El islote es considerado un órgano complejo cuya misión principal es mantener la homeostasis de la glucosa.

La distribución de estas células en los islotes de las diferentes regiones del páncreas es diferente, y se cree puede deberse a la interrelación funcional entre los distintos tipos celulares.

La secreción y biosíntesis de insulina por los islotes también varía dependiendo de la región del páncreas que se estimule con diferentes concentraciones de glucosa, pero no en condiciones basales. (Fernández Tresguerres et al. 4ª edición).

## **2.- Fisiología de la regulación sistémica de la glucosa.-**

La glucosa es el carbohidrato más común. Monosacárido metabolizado por casi todos los organismos conocidos. El organismo necesita que los niveles de glucosa en sangre varíen lo menos posible y las hormonas reponsables de ello son la insulina y el glucagón. Ambas fluctúan de manera continua y en respuesta al patrón diario de alimentación. (*Fernández Tresguerres et al. 4ª edición*).

La glucosa procede de tres fuentes: de la absorción intestinal tras la digestión de los hidratos de carbono de la dieta, de la degradación del glucógeno o glucogenolisis, forma polimerizada de almacenamiento de la glucosa, y de la gluconeogénesis, formación de glucosa a partir de precursores como el lactato (y el piruvato), aminoácidos (especialmente alanina y glutamina) y, en menor grado, el glicerol. (*Cryer 11ª edición. 2009*).

La glucólisis o glicolisis (del griego *glycos*, azúcar y *lysis*, ruptura) es la vía metabólica encargada de oxidar la glucosa con la finalidad de obtener energía para la célula. Esto lo consigue a partir de varias reacciones enzimáticas que convierten la glucosa en dos moléculas de piruvato, el cual es capaz de seguir otras vías metabólicas y seguir entregando energía al organismo.

Si la molécula de glucosa no es necesitada inmediatamente se almacena bajo la forma de Glucógeno, Glucogenogénesis. Generalmente en personas con requerimientos de glucosa bajos (poca actividad física), el glucógeno se encuentra almacenado en el hígado desde donde puede ser utilizado y metabolizado. ([http://es.wikipedia.org/wiki/Metabolismo\\_de\\_carbohidratos](http://es.wikipedia.org/wiki/Metabolismo_de_carbohidratos))

La glucosa almacenada en la célula puede estar en forma de glucógeno o sufrir glucólisis a piruvato, convertirse en ácidos grasos o, utilizarse para formar cuerpos cetónicos, o incluso intervenir en la síntesis de colesterol. También puede liberarse a la circulación.

El balance sistémico de la glucosa (entre la que hay en la circulación y la que sale de ella hacia los tejidos, excepto al cerebro), está regulado de forma coordinada - principalmente por la insulina, hormona (*reguladora*) que reduce la concentración sanguínea de glucosa, y por las hormonas glucagón y adrenalina (*contrareguladoras*), que aumentan su concentración-, con el fin de mantener el

balance glucémico y evitar así, tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia y asegurar el flujo de glucosa al cerebro de forma continua. (Cryer 11ª edición. 2009)

## INSULINA

La insulina es una proteína globular pequeña de peso molecular 5.808 daltons compuesta por dos cadenas de aminoácidos unidas entre sí por puentes disulfuro. Cuando se separan estas dos cadenas desaparece la actividad funcional de la insulina.

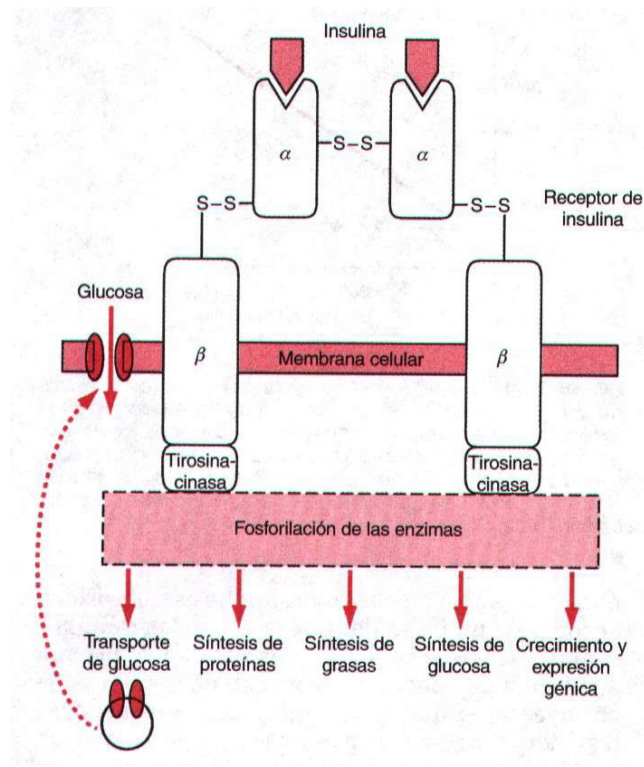
La insulina se sintetiza en las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos de Langerhans. Primero los ribosomas acoplados al retículo endoplásmico traducen el ARN de la insulina y forman una preprohormona insulínica. El peso molecular de esta preprohormona es de 11500 KDa pero se desdobra en el retículo endoplásmico para formar la proinsulina con un peso molecular de 9000 KDa; casi toda la proinsulina continúa escindiéndose en el aparato de Golgi, en insulina y fragmentos peptídicos (péptidoC), por acción de las peptidasas y antes de empaquetarse en los gránulos secretores. La conversión de proinsulina en insulina y péptido C puede transcurrir en varios pasos e implica la actuación de las convertasas PC1/3 y PC2 y de la carboxipeptidasa H (CPH). El resultado es la insulina constituida por dos cadenas péptidicas unidas por dos puentes disulfuro, la A, con 21 aminoácidos y la B de 30 aminoácidos. En este proceso puede haber alteraciones como: la mutación de los genes que codifican los enzimas PC1 o PC2, defecto en la coordinación de expresión de PC1, defecto postraducional (*targeting*), o aumento de demandas secretoras: rápida exocitosis de insulina, que no da tiempo al procesamiento. Las consecuencias de estas alteraciones pueden ser la intolerancia a la glucosa, o un metabolismo anormal de la glucosa. (Fernández Tresguerres et al. 4ª edición).

La insulina y el péptido C se almacenan en cantidades equimolares en los gránulos de secreción, que se liberan a la circulación cuando llega un estímulo apropiado. También se puede liberar proinsulina, aunque en menor cantidad, salvo que haya algún tumor en las células de los islotes, en cuyo caso la cantidad secretada sería mayor. La proinsulina apenas posee actividad insulínica.

Cuando se secreta a la sangre, la insulina circula en forma no ligada. Exceptuando la parte de insulina unida a los receptores de las células efectoras, el resto se descompone por la enzima insulinasa, principalmente en hígado, y en menor medida en riñones y músculos, y discretamente en otros tejidos. Para que la insulina inicie sus efectos en las células efectoras tiene que unirse y activar una proteína receptora de la membrana, que es la que desencadena los efectos posteriores.

El receptor insulínico es una combinación de cuatro subunidades, enlazadas a través de puentes disulfuro: dos subunidades alfa que se encuentran totalmente fuera de la membrana celular, y dos subunidades beta que atraviesan la membrana y sobresalen en el interior del citoplasma. La unión de las subunidades alfa y beta provoca la fosforilación de las últimas en el interior de la célula. Esto hace que se conviertan en una enzima activada, **la tirosina cinasa local**, que a su vez fosforila otras enzimas intracelulares, sustratos protéicos endógenos denominados IRS-1 (insulina receptor substrato-1), IRS-2, IRS-3 y IRS-4, u otros miembros de la familia de estos sustratos como: la proteína adaptadora de la cascada de señalización ( GAB1 ), ligando (Cbl) y dominio residuo de tirosina (Shc) , actuando como proteínas de anclaje para otras proteínas y así permitir las diferentes acciones de la insulina. Por este mecanismo la insulina dirige la maquinaria metabólica intracelular para provocar los efectos deseados sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. (Guyton & Hall. 10ª edición) (Buse et al. 11ª edición. 2009)





*Esquema del receptor de insulina. (Guyton & Hall. 10ª edición)*

## REGULACION DE LA SECRECION DE INSULINA

La secreción de insulina está regulada por los niveles sanguíneos de glucosa que constituye la primera y más importante señal reguladora a la que se unen otras señales nerviosas (neurotransmisores), hormonales (hormonas gastrointestinales) y nutricionales.

Como neurotransmisores tenemos la noradrenalina y la adrenalina que actúan inhibiendo su secreción, y la acetil colina que la activa; la hormona somatostatina y las situaciones de hipoglucemia van a inhibir su secreción, en cambio situaciones de hiperglucemia, hormonas gastrointestinales elevadas, o la presencia de aminoácidos y/ o ácidos grasos actúan estimulando su secreción.

La glucosa interviene en la secreción de insulina gracias a ser metabolizada, generando una serie de señales metabólicas en la célula  $\beta$ . Para ello la glucosa tiene que ser transportada al interior de la célula  $\beta$  y una vez dentro ser fosforilada a glucosa 6 fosfato (G6P). Para ello es necesaria la presencia, en la membrana

celular, de moléculas transportadoras de la misma, de las que hasta el momento se han descrito dos tipos: las dependientes del sodio y presentes sobre todo en las células del intestino y el riñón que actúan contra gradiente de concentración y gracias a un mecanismo de transporte activo, y los transportadores GLUT, familia de transportadores que movilizan la glucosa por difusión facilitada, repartidos por todos los tejidos. De todas ellas la más importante en la homeostasis de la glucosa es la proteína GLUT 4, ya que a diferencia de los demás que se encuentran en la superficie de la célula, éste es almacenado en el interior, y en presencia de insulina se incrementa su translocación a la membrana celular.

La distribución de los transportadores de glucosa en los diferentes tejidos varía, lo que hace que las características de éstos en relación con el transporte de glucosa sea también diferente, así como el metabolismo de la misma. Aunque la velocidad de transporte de glucosa a través de la membrana celular no es un paso limitante de la velocidad del metabolismo de la glucosa, hay tejidos como el nervioso, que en situaciones de escasa concentración de glucosa en suero o, si la cantidad de insulina indica ausencia de glucosa en la dieta, se vuelve el más importante consumidor de glucosa sanguínea.

En las células  $\beta$  el transportador más importante parece ser el GLUT 2, localizado preferentemente en las zonas de membrana cercanas a las células endocrinas. Se asocia a una Glucokinasa formando parte de lo que se podría llamar sistema sensor de glucosa. La entrada de glucosa en la célula  $\beta$  provoca una despolarización en la membrana celular, que desencadena una serie de acontecimientos que finalizan con la exocitosis de los gránulos de insulina.

En la despolarización de la célula  $\beta$  por cierre ATP dependiente de los canales de potasio, provoca la apertura de los canales de calcio, favoreciendo su entrada a la célula y desencadenando la exocitosis de insulina. La relación ATP/ADP constituye otro de los factores que determina esta despolarización y depende precisamente de la entrada de glucosa en la célula  $\beta$  y su ulterior fosforilación a G6P. Se cree que cambios en la actividad de la glucokinasa son importantes para la regulación del gen piruvato cinasa y puede participar en la regulación del promotor de la preproinsulina.

Los gránulos de insulina se disponen en el interior de la célula en diferentes

grupos, unos que podemos identificar como reserva intracelular (90% de los gránulos), otros, que suponen casi un 10%, anclados a la membrana (*docked*), y otro grupo listo para liberarse (RRP, del inglés *readily releasable pool*), químicamente cebado a la membrana (*primed*). Varía entre un 0,3 y un 2,2%, y su tamaño es el que determina la magnitud de la respuesta secretora inicial.

La primera fase de la exocitosis puede iniciarse bajo cualquier estímulo que genere un aumento de calcio intracelular y provoque la liberación de los gránulos ya cebados y de los anclados a la membrana. La segunda fase de la liberación, también llamada fase sostenida, va a depender de la movilización de vesículas desde el interior de la célula y de su anclaje a la membrana, y sólo puede ser desencadenada por secretagogos metabolizables. De esto se deduce la necesidad de la glucosa para amplificar y mantener la secreción de insulina ya que promueve la movilización y el cebado de los gránulos desde el grupo de reserva.

La secreción de los gránulos de insulina tiene lugar a diferente velocidad, en la fase inicial la secreción es mayor proporcionalmente, que en la segunda fase o, de mantenimiento. Aún así la mayor parte de los gránulos, entre el 95 y 99% no son liberados, necesitando para ello de reacciones dependientes de ATP, del ión Calcio, del tiempo y de la temperatura. Además estos procesos necesitan de la formación de complejos SNARE (moléculas importantes en la fusión de las vesículas a la membrana), presentes tanto en las vesículas (v-SNARE), como en la membrana plasmática (t-SNARE; *target*, blanco) y que incluyen: la syntaxina y SNAP-25 (*synaptosomal-associated protein-25*, proteína asociada al sinaptosoma-25) de la membrana plasmática y la proteína VAMP-2 (*vesicle-associated membrane protein-2*, proteína asociada a la membrana vesicular) también conocida como sinaptobrevina, de las vesículas de secreción (proteína v-SNARE).

Las proteínas SNARE no son suficientes para justificar la rápida exocitosis dependiente de la concentración intracelular de calcio. La sinaptotagmina, ha sido propuesta como sensor de calcio en la fusión vesicular. Otras moléculas como Rab3A (proteínas de unión a GTP) ejercen una acción negativa sobre la exocitosis de las vesículas en respuesta a un aumento de la concentración de

calcio, es decir, que limitan la liberación de insulina.

Por tanto el grupo RRP (del inglés *readily releasable pool*, grupo listo para liberarse), sería el responsable de la primera fase de la secreción de insulina estimulada por glucosa, después es necesaria una translocación desde el pool de reserva, a una velocidad mayor que la de exocitosis en la segunda fase de la secreción. De esto se deduce que la tasa de liberación de insulina durante la segunda fase viene determinada por la tasa de cebado de los gránulos, que es lo que en realidad limita la exocitosis.

La mínima concentración de glucosa para estimular la secreción de insulina está entre 80 y 100 mg%, que corresponde a niveles basales o glucosa plasmática en ayunas, y la máxima respuesta obtenida es para niveles de glucemia de 300 a 500 mg%. (*Fernández Tresguerres et al. 4ª edición*).

#### Efectos fisiológicos de la insulina.-

Los efectos de la insulina se pueden clasificar en dos grandes grupos: efectos a corto plazo o “metabólicos” y efectos a mediano y largo plazo o “tróficos”.

Los principales efectos del primer grupo son:

- Estímulo a la captación de glucosa, mediante el favorecimiento de la traslocación de los glucotransportadores GLUT-4 a la membrana plasmática en músculo y tejido adiposo, lo que posibilita la entrada de glucosa en dichas células.
- Estímulo a la síntesis de glucógeno e inhibición de su degradación en hígado y músculo.
- Estímulo del metabolismo de la glucosa (glucólisis).
- Inhibición de la gluconeogénesis hepática.
- Estímulo a la captación y almacenamiento de grasas por el tejido adiposo (estímulo a la LPL-1, lipoprotein lipasa-1, y trigliceridosintasa)
- Inhibición de la lipólisis en tejido adiposo (por inhibición de la lipasa adipolítica u hormonosensible).

Los principales efectos a medio y largo plazo o “tróficos” de la insulina son:

- Efectos sobre la captación/retención de iones y el metabolismo hidroelectrolítico
- Estímulo a la síntesis e inhibición de la degradación de proteínas.
- Efectos sobre la expresión génica (transcripción).
- Efectos sobre el recambio del mRNA.
- Estímulo al crecimiento, proliferación y diferenciación celulares. (*Mendivil 2005*).

La insulina desempeña una función central en el control del metabolismo intermediario. Controla el consumo y la movilización de compuestos energéticos en el estado posprandial, gracias a sus efectos sobre las células sensibles a la hormona. Su efecto central es permitir la entrada de glucosa a las células, en particular del hígado, tejido graso y músculo, para su utilización, ya sea en la vía oxidativa, en la cual da lugar a energía, agua y dióxido de carbono, o no oxidativa, en la que la glucosa es almacenada como glucógeno hepático o muscular.

Durante el ayuno el hígado libera grandes cantidades de glucosa, independientemente de la presencia de insulina, gracias a la acción del glucagón que estimula la glucogenolisis; pero tras las comidas, la absorción intestinal de carbohidratos hace que las concentraciones de glucosa en sangre aumenten con rapidez, penetre en el hígado a través de los transportadores GLUT 2 de la membrana de los hepatocitos y también de las células  $\beta$  pancreáticas, lo que estimula la secreción de insulina. Gracias a la actividad hormonal de ésta, los hepatocitos, los adipocitos y las células musculares captan la glucosa sanguínea y al mismo tiempo se inhibe la secreción de glucagón, de modo que disminuye la liberación hepática de glucosa.

La insulina ejerce un papel anabólico y ahorrativo. Aumenta la captación de sustratos combustibles por las células, recopila moléculas almacenadoras de energía (triacilglicéridos y glucógeno) y se encarga de la biosíntesis de macromoléculas (ácidos nucleicos y proteínas). Los efectos específicos consisten en un aumento de la captación de glucosa, activación de la glucólisis y disminución de la gluconeogénesis, aumento de la síntesis de ácidos grasos y triacilglicéridos, aumento de la síntesis de glucógeno y disminución de su degradación, y también del aumento de la captación de aminoácidos (aa) con la consiguiente activación de la síntesis de proteínas.

- A nivel muscular la insulina favorece la captación y metabolismo de la glucosa, aunque durante la mayor parte del día la energía para el tejido muscular no depende de la glucosa sino de los ácidos grasos. Esto se debe a que la membrana celular durante el reposo es poco permeable a la glucosa, salvo que se estimulen las fibras musculares por la insulina. Entre las comidas se secreta poca insulina por lo que no se favorece la entrada de glucosa en las células musculares o miocitos. Existen dos situaciones en las que la célula muscular consume mucha glucosa, una de ella durante el ejercicio físico moderado o intenso, en cuyo caso no se necesita mucha insulina debido a que las fibras que se ejercitan se tornan permeables a la glucosa, con una simple contracción y en ausencia de insulina; la segunda es tras las comidas, fase en la que la concentración de glucosa se eleva y el páncreas secreta mucha insulina. La insulina extra induce un transporte rápido de glucosa al miocito, y éste, en esta situación, utiliza glucosa en lugar de ácidos grasos.

Si el músculo no se ejercita, como ocurre después de las comidas y, la glucosa se transporta en abundancia al interior de la célula, la mayor parte de ella se deposita como glucógeno muscular y no se emplea como sustrato energético. La insulina puede acelerar el transporte de glucosa al interior de la célula muscular cuando ésta está en reposo. (*Fernández.Tresguerres et al. 4ª edición*).

- En el hígado la insulina es la responsable del depósito, casi inmediato, de glucógeno a partir de casi toda la glucosa absorbida después de la comida. El mecanismo por el que la insulina favorece el depósito de glucosa hepática es por que:

a) inactiva la fosforilasa hepática (encargada de descomponer el glucógeno hepático a glucosa),

b) aumenta la captación de glucosa sanguínea por el hepatocito, aumentando la actividad de la glucokinasa, (una de las que provoca la fosforilación inicial de glucosa tras su difusión al hepatocito). La glucosa, una vez fosforilada, queda atrapada de forma pasajera en el interior del hepatocito ya que fosforilada no puede difundir fuera del hepatocito;

c) aumenta la actividad de las enzimas favorecedoras de la síntesis de glucógeno,

en particular de la glucógeno sintasa, responsable de la polimerización de los monosacáridos para formar las moléculas de glucógeno. Entre las comidas, cuando ya no se dispone de alimento y la glucemia empieza a descender, la secreción de insulina disminuye con rapidez y el glucógeno hepático se transforma de nuevo en glucosa, que se libera de nuevo a la sangre para evitar que la glucemia baje demasiado; y

d) inhibe la glucosa-6 fosfatasa.

El hígado elimina la glucosa de la sangre cuando ésta se acumula en exceso después de una comida y, la devuelve cuando la concentración de glucosa en sangre se reduce detrás de una comida, todo ello mediado por una serie de procesos que incluyen al glucagón y también a la reducción de la secreción de insulina por el páncreas, cuyo déficit va a disminuir la síntesis de glucógeno hepático, evitando así la captación de glucosa de la sangre por el hígado.

La insulina propicia la conversión de glucosa en ácidos grasos e inhibe la gluconeogénesis hepática. Estos ácidos grasos se empaquetan como triglicéridos (TG) dentro de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que son transportadas por la sangre y se depositan como grasa en el tejido adiposo.

- A nivel encefálico la glucosa no necesita de la insulina para ser aprovechada por las células encefálicas, debido a la permeabilidad de éstas. Además las células encefálicas son las únicas que consumen la glucosa cuando necesitan energía, aunque pueden utilizar las grasas, lo hacen con dificultad.

- Sobre los lípidos la insulina favorece su síntesis y depósito en el tejido adiposo. Casi toda la síntesis de ácidos grasos tiene lugar en el hepatocito, de donde a través de las lipoproteínas de la sangre son transportados a los adipocitos, almacenándose como triacilglicerolos en el citosol. Los factores que incrementan la síntesis hepática de los AG son:

a) una vez que la concentración de glucógeno alcanza el 5-6%, ésta se inhibe y a partir de aquí el resto de glucosa que ingrese en el hígado está disponible para la síntesis de grasa. Primero la glucosa se descompone hacia piruvato por la vía glucolítica, y el piruvato se convierte en acetil coenzima A (acetil CoA), sustrato para la síntesis de los AG;

b) cuando utilizamos un exceso de glucosa de forma energética, a partir del ciclo del ácido cítrico se forma un exceso de iones citrato e isocitrato que van a ejercer efecto directo en la activación de la acetil-CoA carboxilasa, necesaria para carboxilar la acetil-CoA y formar malonil-CoA, como en la primera etapa de la síntesis de AG; y,

c) casi todos los AG se sintetizan en los hepatocitos y se emplean para formar TG, forma habitual de almacen de grasas. Estos se liberan desde el hepatocito a la sangre con las lipoproteínas. La insulina activa la LPL de las paredes de los capilares del tejido adiposo, que desdobla de nuevo los TG a AG, requisito para su absorción en la célula adiposa donde se transforman de nuevo y se almacenan en forma de TG.

Para que la grasa quede almacenada en el adipocito es necesaria por un lado la inhibición de la lipasa por la insulina, que hidroliza los TG ya depositados, impidiendo así su liberación a la sangre, y por otro el fomentar el transporte de glucosa a las células adiposas a través de la membrana celular, favoreciendo la expresión de GLUT 4 (el hígado no lo necesita porque tiene GLUT 2 como transportador que es independiente de insulina y está en la membrana de los hepatocitos). Parte de la glucosa se utiliza para la síntesis de pequeñas cantidades de AG, además se forman grandes cantidades de alfa glicerol fosfato, que suministra glicerol que se une a los AG para la síntesis de TG. Además inhibe la actividad lipasa que hidroliza las grasas del tejido adiposo y que es aumentada por el glucagón, los corticoides y la adrenalina. (*Fernández Tresguerres et al 4ª edición*).

- Sobre las proteínas la insulina facilita la síntesis y el depósito de proteínas participando con ello en la formación de enzimas que intervienen en el almacenamiento de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. También inhibe el catabolismo de las proteínas. Su carencia determina un descenso de la síntesis de proteínas y un aumento de los aa en plasma.

- Junto a la hormona de crecimiento, la insulina actúa de manera sinérgica para propiciar el crecimiento. (*Guyton & Hall. 10ª Edición*)

La mayoría de los tejidos poseen sistemas enzimáticos para sintetizar e hidrolizar



glucógeno, pero sólo el riñón, el hígado y el músculo expresan glucosa-6-fosfatasa, enzima necesaria para liberar glucosa a la circulación y, a una concentración suficiente, para que estos órganos contribuyan al mantenimiento de la masa sistémica de glucosa.

En cambio hay tejidos, como los elementos formes de la sangre, que producen lactato al no tener capacidad para reducir la utilización de glucosa durante el ayuno. (*Guyton & Hall. 10ª Edición*).

En los efectos a largo plazo de la insulina interviene la actividad de la tirosin cinasa fosforilando proteínas intracelulares. El receptor fosforila distintos sustratos intracelulares incluyendo la proteína IRS-1 y proteínas Shc (proteínas de anclaje), que después de ser fosforiladas pueden asociarse a otras proteínas, p85, syt, o Grb2. La formación del complejo IRS-1-p85 activa a la PI3 cinasa que puede inducir mitogénesis o el movimiento del transportador de glucosa (GLUT 4) a la superficie de la célula, aumentando la utilización de glucosa.

El complejo Shc-Grb2 estimula la unión de GTP a ras, induciendo una cascada de fosforilaciones y defosforilaciones en las que intervienen el protooncogén raf, MEK, MAPK lo que puede traducirse en efectos a largo plazo. (*Fernández Tresguerres et al 4ª edición*).

Además de su acción directa sobre el hepatocito también reduce la producción hepática de glucosa actuando por un lado suprimiendo los AG, el precursor gluconeogénico y la concentración de glucagón, y por otro, aumentando la señal vagal, a través de sus acciones sobre el hipotálamo.

#### Efectos fisiológicos del glucagón.-

Con acciones opuestas a las de la insulina, **el glucagón**, actúa sobre los carbohidratos estimulando la glucogenolisis en el hepatocito y la gluconeogénesis, siendo por tanto una hormona hiperglucemiante.

El glucagón es un péptido lineal de 29 aa, su precursor es el proglucagón, expresado en múltiples tejidos (cerebro, páncreas, intestino) y procesado proteolíticamente según el tejido, dando lugar a múltiples hormonas peptídicas:

- a) Polipéptido pancreático relacionado con la glicentina (GRPP)
- b) Glucagón
- c) Péptido semejante al glucagón de tipo 1 (GLP-1)
- d) Péptido semejante al glucagón de tipo 2 (GLP-2)

El glucagón es liberado al torrente sanguíneo por las células  $\alpha$  de los islotes, actúa como hormona contrareguladora de la insulina, siendo su papel fisiológico más importante aumentar los niveles de glucosa en sangre y es considerada hormona catabólica. Para ello promueve la liberación de glucosa por el hígado aumentando la glucogenolisis y la gluconeogénesis, disminuyendo la glucogenogénesis y la glucolisis. Sobre los lípidos actúa dirigiendo los ácidos grasos libres, que entran al hepatocito, hacia la  $\alpha$ -oxidación, por lo que se le considera hormona cetogénica. En el tejido adiposo, estimula la lipasa sensible a hormonas aumentando la lipolisis y el envío de ácidos grasos al hígado. En el riñón, inhibe la reabsorción tubular de sodio.

Su secreción es pulsátil y puede actuar en pocos minutos y alcanzar altas concentraciones en escasos minutos. Es estimulada preferentemente por bajas concentraciones de glucosa y también por altas concentraciones de catecolaminas. Circula sólo en el plasma sin necesidad de unirse a proteínas de transporte, su vida media es corta (unos 5 minutos) y es inactivado en el hígado.

Su secreción está mediada por sustratos, por el sistema nervioso autónomo, por hormonas y por señales intercelulares.

Su secreción se estimula con los niveles bajos de glucosa, con los aminoácidos, el sistema vagal y el simpático y el péptido inhibidor gástrico. Se inhibe con niveles altos de glucosa, y por mecanismos paracrinos, con la insulina y la somatostatina.

Sus acciones las ejerce uniéndose a receptores de membrana. Aunque el hígado es el primer tejido diana más importante para el glucagón, se han identificado receptores en otros tejidos como el cerebro, sugiriendo una posible función neuroendocrina, el riñón, donde ayuda a mantener la homeostasis electrolítica, los islotes pancreáticos, donde aumenta la liberación de insulina, el corazón,

aumentando el ritmo cardíaco y el tejido adiposo donde aumenta la lipólisis.

Su principal efecto en el hígado es aumentar la concentración de AMP cíclico (cAMP) en las células hepáticas, consiguiendo un aumento del grado de fosforilación de las enzimas de las vías metabólicas y dando como resultado un aumento de la glucogenólisis y una inhibición de la glucogenogénesis. Además inhibe la piruvato cinasa hepática, al activar la fructosa 2,6 bifosfato, con la consecuente acumulación de fosfoenol piruvato (PEP) que ayuda a impulsar la gluconeogénesis e inhibir la glucólisis.

En el tejido adiposo también aumenta el cAMP, aumentando la fosforilación de la triacilglicerol lipasa, produciendo glicerol y ácidos grasos libres. (*Fernández Tresguerres et al 4ª edición*).

Existen otras sustancias hormonales reguladoras de la glucemia, como:

La **adrenalina** es segregada por las células cromafines de la médula suprarrenal como respuesta al descenso de la concentración plasmática de glucosa, y estimula tanto la producción de glucosa por el hígado como por el riñón, y limita la utilización de glucosa. Sus acciones son tanto directas como indirectas y están mediadas por los receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ .

La adrenalina actúa directamente, independientemente de los cambios en otras hormonas o sustratos, para aumentar la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática. En el hombre, el efecto hepático está mediado principalmente por mecanismos  $\beta$ 2-adrenérgicos. También moviliza precursores de la gluconeogénesis (lactato, alanina y glicerol) y ácidos grasos. Actúa en minutos, como el glucagón, para producir aumento transitorio de la producción de glucosa, para mantener después una tasa basal de dicha producción. Se considera la tercera línea de defensa frente a la hipoglucemia, detrás de la disminución de insulina y el aumento de la secreción del glucagón. El aumento mantenido de la concentración de adrenalina en sangre tiene como consecuencia la hiperglucemia persistente.

La **noradrenalina** también actúa como hiperglucemiante por mecanismos similares a los de la adrenalina, excepto por el hecho de que la noradrenalina se libera en los terminales de las neuronas simpáticas posganglionares. Estos

terminales se encuentran adyacentes a los receptores adrenérgicos de las células diana en los tejidos innervados. La activación simpática neural aumenta, y la activación parasimpática disminuye la producción hepática de glucosa.

Las elevaciones a largo plazo de hormona del crecimiento y de cortisol limitan la utilización de glucosa y estimulan su producción. Al principio la hormona del crecimiento tiene efecto insulínico ya que disminuye la concentración de glucosa, apareciendo su efecto hiperglucémico al cabo de horas, como ocurre con el cortisol. Ambas hormonas pueden considerarse como contrarreguladoras de la insulina, para evitar caídas importantes en los niveles de glucemia por un exceso de insulina que pudiesen poner en riesgo al organismo.

La adrenalina, el cortisol y la hormona del crecimiento también estimulan la lipólisis.

La respuesta a la hipoglucemia, por parte del cortisol y la hormona del crecimiento- mediada por los sistemas autónomos (adrenomedular, simpático y parasimpático) y por la hormona adrenocorticotropa (ACTH)-, están influidas por el SNC (sistema nervioso central). (*Cryer 11ª edición. 2009*)

### **3.- Diabetes Mellitus**

Definición.- Se define como un complejo de trastornos metabólicos resultantes de dos tipos de alteraciones:

- a) en la secreción pancreática de insulina,
- b) en la respuesta periférica a la misma ó,
- c) en ambas, lo que conduce a un síndrome caracterizado por hiperglucemia crónica.

El desarrollo de las alteraciones del metabolismo de la glucosa es consecuencia de alteraciones en la secreción y/o acción de la insulina, que además afecta al

metabolismo del resto de hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

La disminución de la secreción de insulina obedece a diversas condiciones: la reducción de la masa total de células  $\beta$  ó la destrucción autoinmune de dichas células. También algunos defectos genéticos del metabolismo de la célula  $\beta$  pueden traducirse en una deficiente secreción de insulina en respuesta a estímulos fisiológicos.

Clasificación.- La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han hecho una clasificación de la diabetes desde una perspectiva etiológica:

-Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1), también denominada diabetes juvenil o diabetes mellitus insulino dependiente: incluye sujetos con destrucción autoinmune de células  $\beta$  y/o sujetos con diabetes idiopática. La activación anormal de las células T del sistema inmune en sujetos susceptibles responde con la inflamación de los islotes (insulitis) y la respuesta humoral (célula  $\beta$ ) con la producción de anticuerpos contra los antígenos de la célula  $\beta$ . La presencia de uno o más anticuerpos circulantes puede predecir el desarrollo de DMT1 varios años o décadas previas. Sin las células  $\beta$ , el páncreas no puede producir insulina. Su prevalencia se estima en un 2% de la población (representa el 5 y 10 % de los casos de diabetes).

-Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), también llamada no insulino dependiente o diabetes del adulto. En este tipo de diabetes puede predominar la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la hormona (RI) con una deficiencia relativa de la secreción de insulina, o bien predominar el déficit de secreción con RI. Afecta al 90-95% de los diabéticos. Su prevalencia se estima en un 6% de la población y aumenta significativamente con la edad (con cifras de un 10-15% en sujetos mayores de 65 años y un 20% en sujetos mayores de 80 años).

-Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).

-Otros tipos de diabetes.

La mayoría de los casos corresponden por lo tanto a la DMT2.

### **Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1). Agresión inmunitaria.-**

Se relaciona con un déficit de insulina debido a la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas por procesos autoinmunes o idiopáticos. Al ser destruidas por mecanismos autoinmunes, las células  $\beta$  del páncreas no producen nada o si acaso cantidades muy bajas de insulina. (*Hawa et al. 2002*)

Se encuentra presente en todos los grupos étnicos pero tiene mayor incidencia en el norte de Europa y Cerdeña. La susceptibilidad a padecerla está relacionada con factores genéticos múltiples, aunque sólo en un 15-20% hay historia familiar previa. ([http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes\\_mellitus\\_tipo\\_1](http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus_tipo_1))

Se presenta en la mayoría de los casos antes de los 20 años, aunque la edad de comienzo está cambiando y puede hacerlo a edades más avanzadas, por lo que se ha dejado de llamar diabetes infantil tipo 1. Hay casos en los que se presenta antes de los 5 años y se explica por la hipótesis de la higiene según la cual la falta de exposición a patógenos en el niño favorece el desarrollo de la autoinmunidad.

La mayoría de los casos se producen por la interacción de factores ambientales con individuos genéticamente predispuestos o susceptibles. Esta interacción conduce al desarrollo de enfermedad autoinmune dirigida frente a las células productoras de insulina de los islotes pancreáticos de Langerhans. Su destrucción es progresiva hasta de un 90%.

Su origen genético se atribuye a la mayor incidencia en gemelos homocigóticos comparándola con gemelos dicigotos de hasta el 60% en los primeros (aunque no se presenta antes de los 10 años en el 2º gemelo), frente al 8% en los segundos (similar a la de otros hermanos). También es más frecuente en los niños de madres diabéticas con una frecuencia del 3,2%, llegando al 6,5% cuando se trata de DMT1 en alguno de los padres, y elevándose al 30% cuando la padecen ambos progenitores.

Está asociada a la presencia de moléculas DR3 y DR4 del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) dentro del grupo HLA clase II. Los que presentan DR3 tienen el riesgo de desarrollar otras endocrinopatías autoinmunes y también enfermedad celiaca.

Los factores ambientales más probables son las infecciones y la dieta. Entre las primeras quizás por iniciar o modificar un proceso autoinmune, están las de los virus como el de la rubeola, la parotiditis y el coxsakie B, en las que la respuesta inmune desencadenada contra las células infectadas por el virus se dirigiría también contra las células  $\beta$  del páncreas.

La dieta influye sobre la incidencia de DMT1, como ocurre en bebés alimentados con leche de vaca (proteínas de leche de vaca como la albumina de suero bovino que tienen similitudes antigénicas con un antígeno de las células de los islotes pancreáticos) frente a los que toman leche materna. ([http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes\\_mellitus\\_tipo\\_1](http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus_tipo_1))

Un reciente estudio realizado en Suecia en el 2013 establece una elevada incidencia de DMT1 relacionada en gran medida con los cambios en la dieta cuando esta incluye fibras, proteínas de trigo, carne y leche (particularmente leche en polvo y libre de grasas), la grasa de los alimentos procesados y las frutas exóticas. (*Ladin-Olsson et al. 2013*)

Otros establecen, a través de la “hipótesis del acelerador”, que DMT1 y DMT2 son una sola enfermedad y que se diferencian sólo en la velocidad de destrucción o apoptosis de la célula  $\beta$ . (*Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. 2012*). ([http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes\\_mellitus\\_tipo\\_1](http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus_tipo_1))

El porqué se desencadena esta destrucción autoinmune de la célula  $\beta$  no se sabe, aunque si se sabe que hay varios autoantígenos que la pueden desencadenar. Entre ellos se encuentran el sialoglucolípido (no específico de la célula  $\beta$ ), un antígeno de 38 kDa (localizado en las vesículas secretoras), el transportador de glucosa GLUT-2, un antígeno de 52kDa (parecido a una molécula del virus de rubeola), un antígeno de 150 kDa (asociado a la membrana de células  $\beta$ ), la carboxipeptidasa H (se encuentra dentro de las vesículas secretoras de insulina), la proteína hsp 65, posiblemente la albúmina de suero bovino (BSA, del inglés *bovine serum albumin*), las proteínas ICA12/ICA512(también conocido como IA2)(identificadas dentro del islote), el receptor de insulina, la propia insulina (único antígeno específico de células  $\beta$ ) o el GAD 65 (descarboxilasa del ácido glutámico;identificada en las células  $\beta$  de los islotes).

De ellos los más importantes son:

**GAD65.** Isoforma de 65kDa de la descarboxilasa de ácido glutámico. Está localizada en neuronas y también en islotes.

**IA-2.** Pertenece a la familia tirosina-fosfatasa. Se trata de una proteína transmembrana que se encuentra en las vesículas secretoras de células tanto endocrinas como neuronales.

**Insulina.** Los autoanticuerpos frente a insulina están entre los primeros que aparecen en el estado prediabético y es un hallazgo clínico que a menudo está presente en niños de corta edad.

Las características de la DMT1 incluyen inicio abrupto, dependencia de insulina y tendencia a cetoacidosis. Los signos y síntomas incluyen polidipsia, polifagia, poliuria, pérdida rápida de peso, hiperventilación, visión borrosa, confusión mental y posible pérdida de la conciencia. Cuando no hay suficiente insulina para hacer que entre glucosa en las células, o cuando la insulina no está funcionando para hacer pasar a la glucosa a través de sus transportadores (GLUT 4 es el dependiente de insulina), las células no pueden obtener combustible y no se alimentan a pesar de la hiperglucemia. Este hecho estimula al cerebro para mandar un mensaje de “hambre” resultando así en polifagia o hambre excesiva. Debido a que la glucosa que debería estar alimentando a las células está saliendo del cuerpo por la orina, las células no pueden producir energía, lo que llega a traducirse en una pérdida de peso porque sin insulina la glucosa no puede entrar a las células musculares y grasas para alimentarlas.

Además cuando los niveles de glucosa en sangre son muy altos se necesitan cantidades elevadas de agua para su eliminación sin que se produzca un gran incremento de la osmolaridad de la orina. El resultado es poliuria o cantidades excesivas de orina. Las personas que tienen hiperglucemia también tienen glucosa en la orina (glucosuria).

La pérdida de agua a través de la orina estimula al cerebro para enviar un mensaje de “sed”: polidipsia o sed excesiva. (Fernández Tresguerres et al 4ª edición)



**Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2). Resistencia a la Insulina (RI). Papel del tejido adiposo visceral. Papel desempeñado por citoquinas (adipoquinas, interleukinas, TNF $\alpha$ , etc) en la RI.-**

**I.- DMT2.-**

Existen abundantes datos en la literatura que demuestran la asociación en humanos entre el envejecimiento y la disminución de la tolerancia a la glucosa y / o DMT2. El defecto básico es la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina y en menor grado, una deficiencia relativa de secreción de esta hormona.

La fisiopatología de la DMT2 es compleja e implica la interacción de factores ambientales y genéticos. Entre los primeros están el consumo calórico excesivo que lleva a la obesidad, y la vida sedentaria. (*Hawat et al. 2002*) (*Fernández Tresguerres et al. 4ª edición*)

El gen con mayor riesgo de diabetes es el TCF7L2 (Factor de transcripción like 2). Se sabe que está ligado a la vía de señalización Wnt del desarrollo y función de la célula  $\beta$ , incretina relacionada con la secreción de insulina a través del péptido insulínotropico dependiente de glucosa (GIP) y la expresión del péptido similar a glucagón (GLP -1) y fusión al gránulo de insulina. Otro ejemplo es el marcador SLC30A8, transportador de zinc ZnT8, con un papel importante en el transporte de zinc, en la biología de la célula  $\beta$  y en la homeostasis de la glucosa. (*Leahy & Pratley 2011*)

La presentación clínica también es heterogénea con amplios límites en la edad de inicio, la gravedad de la hiperglucemia asociada y el grado de obesidad.

Desde un punto de vista fisiopatológico en los diabéticos tipo 2 aparecen tres alteraciones de forma constante:

- 1- resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, especialmente en el músculo y tejido adiposo, pero también en el hígado;

- 2- secreción alterada de insulina, y
- 3- producción aumentada de glucosa por el hígado.

La mayoría de los expertos consideran que la RI es el fenómeno primario, mientras que la deficiencia de la secreción, aparece como resultado de la hiperglucemia sostenida y la sobre-estimulación persistente de la célula  $\beta$ , en un ambiente de estrés oxidativo pancreático elevado, motivado por la hiperglucemia.

Es el tipo de diabetes más frecuente (90-95% de los diabéticos son tipo 2), y afecta a cerca del 5% de la población adulta en los EEUU, y hasta el 15% de todos los sujetos mayores de 45 años, y frecuentemente está asociada a obesidad.

En las investigaciones de los últimos años se ha podido establecer que el defecto principal que determina la aparición de RI está relacionado con trastornos de translocación de las moléculas transportadoras de glucosa (GLUT) y con la cascada de fosforilación inducida por la interacción entre la insulina y su receptor.

Como el defecto fundamental que se da en esta enfermedad es la deficiente respuesta de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, los niveles plasmáticos de glucosa pueden ser inicialmente normales y con el transcurso del tiempo la hiperglucemia se va desarrollando de manera gradual pero el riesgo de cetonemia o cetoacidosis es bajo. En consecuencia esta enfermedad suele ser asintomática durante un tiempo prolongado y las primeras manifestaciones suelen aparecer a partir de los 40 años de edad. La RI puede estar genéticamente determinada, como es el caso de los sujetos con historia familiar de esta enfermedad o, puede presentarse como resultado de un exceso de hormonas de contraregulación (pacientes con acromegalia, Cushing o feocromocitoma), o bien por efecto de medicamentos inductores de RI. (*Hawa et al. 2002*). (*Fernández Tresguerres et al 4ª edición*)

Las causas de la DMT2 y las razones de su variabilidad clínica, son poco conocidas. Por ejemplo, en algunos pacientes el tratamiento de la DMT2 puede ser suave con medidas dietéticas, control de peso y ejercicio, y consigue una glucemia bastante estable durante años. Sin embargo, éste no suele ser el caso, y la mayoría de las personas debe recurrir a una variedad cada vez mayor de

medicamentos, incluyendo como última posibilidad a la insulina (anteriormente casi exclusiva como terapia de DMT1), para manejar la hiperglucemia.

Recientemente, la DMT2 ha sufrido un nuevo giro, ya que ha empezado a aparecer con mayor frecuencia en niños, al contrario que en el pasado, que generalmente desarrollaban DMT1. Probablemente esto sea debido al gran aumento de la obesidad infantil.

El curso clínico de la DMT2 es mucho más variable que el de la DMT1, actuando más como un síndrome que como una enfermedad. Las enfermedades (por ejemplo, neumonía, anemia, e hipotiroidismo) tienen típicamente causas identificables, que responden al tratamiento definitivo, en cambio la DMT2 puede ser la consecuencia de decenas o cientos de etiologías diferentes que simplemente tienen la hiperglucemia como vía final común. A menudo la DMT2 se asocia con la obesidad, pero no siempre. Sí se postula que ambas diabetes, la tipo 1 y la tipo 2, son la misma lo que daría lugar a la: “hipótesis del acelerador”, y sólo se diferencian en la velocidad de destrucción o apoptosis de la célula  $\beta$ . Aunque la apoptosis se convierte en una característica importante, las células  $\beta$  no mueren en un corto período de tiempo, sino que generalmente siguen funcionando y secretando insulina. Al perfilar clínicamente la DMT2, la glucosa parece ser el único estímulo intravenoso al que responden las células  $\beta$ . Conservan su respuesta a los aminoácidos intravenosos, fármacos como las sulfonilureas (secretagogos) y los  $\beta$ -adrenérgicos.

Aunque la DMT2 se ha distinguido de la DMT1 durante casi un siglo y, sabemos que la causa primaria de la DMT2 es casi seguro genética, el conocimiento básico de su patogénesis es rudimentario.

No se le conocen marcadores de autoinmunidad.

La etiología de la DMT2 se puede comparar a un tiroteo en una vieja película del oeste, en la que se produce un daño sobre las células  $\beta$  de los islotes, que si la causa persiste se hace irreversible, como ante la toxicidad oxidativa no compensada de la glucosa; al contrario que ante un breve período de apoptosis acelerada, inducida por citoquinas, que posteriormente disminuye y se resuelve.

En el contexto de nuestro conocimiento creciente sobre las causas poligénicas iniciales de DMT2, los acontecimientos recientes han proporcionado una comprensión más clara de por qué esta enfermedad es tan variable en su progresión después de su aparición. Después que la genética actúa, son los factores ambientales que incluyen el estrés oxidativo inducido por la hiperglucemia, los que interaccionan con la célula  $\beta$  y amplifican el daño genético inicial, llegando en última instancia, al aumento de la hiperglucemia por disminución de la síntesis y liberación de insulina.

Los factores ambientales incluyen la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la oxidación del retículo endoplásmico (ER), las citoquinas, y el empeoramiento de la resistencia a la insulina. Esta revisión se centra en que una vez que las células  $\beta$  presentan una situación de debilidad por la acción genética inicial, intervienen los factores ambientales, agravando así los resultados clínicos de la enfermedad que llamamos DMT2. (*Robertson 2009*)

También hay estudios sobre cómo influyen, negativamente, algunos factores ambientales, en la homeostasis de la glucosa, ya sea por empeoramiento de la RI (obesidad, envejecimiento, dieta pobre y escaso ejercicio físico), o por perjudicar al desarrollo y función de la célula  $\beta$  (malnutrición fetal, infantil o materna). La superposición de estos factores a una predisposición genética favorece el riesgo de hiperglucemia. En relación a la influencia del medioambiente sobre el desarrollo de DMT2 hay numerosos estudios, como aquellos que comprobaron la desaparición de DMT2 en las poblaciones agrarias nómadas a entornos urbanos cuando regresaban a su país de origen, o la disminución de la conversión a DMT2 en prediabéticos cuando seguían una dieta y ejercicio regular. Pero no es un sólo factor ambiental el que debemos tener en cuenta, sino que se trata de una influencia multifactorial. Por ejemplo las dietas modernas ricas en calorías y con alto contenido graso, no sólo causan RI relacionada con la obesidad, sino que también actúan sobre las adipoquinas, los AG y el SNC, relacionados negativamente con la homeostasis energética, masa y función de las células  $\beta$ .

Otro tema interesante es el efecto regulador de la flora intestinal, influida por el efecto de algunos nutrientes y/o antibióticos, sobre el gasto energético celular, la obesidad, las endotoxinas, la inflamación celular y los niveles de determinados

péptidos intestinales como GLP-1 y GLP-2. (Leahy et Pratley 2011)

Otros factores como la intervención terapéutica, actúan sobre la disfunción de la célula  $\beta$  en los DMT2 al comprobar la mejoría de la función de la misma, así como cierta reversión de la RI, al tratar intensamente a estas personas. Del mismo modo, recientemente se ha comprobado la recuperación a largo plazo de la tolerancia a la glucosa en pacientes chinos con diagnóstico reciente de DMT2, después de tratamiento con insulina por corto período de tiempo, y que el resultado es aún mejor si la intervención es temprana. (Leahy & Pratley 2011)

Como consecuencia directa de la RI aparece hiperinsulinismo, que al principio es capaz de compensar la acción de la insulina y de mantener una glucemia normal. Sin embargo acaba por ser insuficiente y se produce hiperglucemia.

La RI y la hiperinsulinemia resultante parecen ser los factores claves en el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y DMT2.

Se define Intolerancia a la glucosa cuando los niveles plasmáticos de glucosa están entre 100 y 125 mg /100 ml, ó si a las 2 horas de la sobrecarga con 75 g de glucosa los niveles están entre 150 y 199 mg/100 ml con hiperinsulinismo.

Se define diabetes si la glucemia en ayunas es superior a 126 mg/100 ml, ó si a las 2 horas de la sobrecarga se superan los 200 mg /100 ml. (Ferrannini & Andrea 1998) (*American Diabetes Association Standards of Medical Care in diabetes 2007*).

La comunidad médica está presenciando un cambio en la población afectada por diabetes, así como en los factores de riesgo y las estrategias terapéuticas. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF) la prevalencia mundial de diabetes en 2011 fue de 366 millones con el pronóstico de que dicha prevalencia alcanzará en 2030 los 522 millones, con una prevalencia comparativa del 7,7%. Además, también en 2011, la prevalencia mundial de la alteración de la tolerancia a la glucosa, extensamente reconocida como marcador de la deficiencia de células  $\beta$  y precursor para la diabetes mellitus, se estima en 280 millones con el pronóstico de que alcanzará los 398 millones en 2030. Paralelamente a esta tendencia se encuentra el aumento en la obesidad, que trae consigo también un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes. En un análisis

sistémico del IMC (índice de masa corporal) medio desde 1980 a 2008, las mujeres presentaron un aumento medio del IMC de 0,5 Kg/m<sup>2</sup> por década. Gracias a estos datos queda patente que el problema sigue creciendo. (*Lam & LeRoith 2012*)

En España casi un tercio de los sujetos mayores de 75 años presentan diabetes y más de la mitad de los pacientes tienen más de 65 años. (*Soriguer et al. 2012*)

## II.- Resistencia a la insulina.-

La definición de RI no está aún bien establecida. Según el Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes, entendemos por RI la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana típicos como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. Esta definición está ampliamente demostrada en lo referente al transporte transcelular, a las vías metabólicas de la glucosa y al metabolismo de los lípidos. Es posible que el concepto de RI pueda extenderse a las demás acciones (precoces o tardías) de esta hormona, como la captación y transporte transcelular de aminoácidos, la síntesis de proteínas, la regulación de la función endotelial, la estimulación del crecimiento y la proliferación celular, o la expresión de numerosos genes reguladores de estas diferentes funciones. (*Samocha-Bonet et al. 2012*)

*Se han postulado diversos mecanismos por los que puede aparecer RI:*

- Defectos previos al receptor incluyen la producción de una molécula de insulina anormal o la presencia de anticuerpos contra ésta. Puede suponer además alteraciones en la estructura de la proteína, unión de anticuerpos neutralizantes contra la insulina y síntesis aumentada de hormonas contrareguladoras (glucagón, hormona de crecimiento, glucocorticoides y catecolaminas).
- Defectos del receptor pueden ser resultado de mutaciones puntuales generando un receptor con baja afinidad por la insulina o incapaz de autofosforilarse.
- Defectos postreceptor implica mutaciones tanto en las moléculas transportadoras de glucosa como en la síntesis deficiente de transportadores (defectos en la

activación de los IRS) y alteraciones en la translocación de los transportadores de glucosa insulina sensibles (GLUT-4).

La RI se manifiesta sobre todo en los tejidos periféricos como el músculo y el tejido adiposo, por una baja tasa de captación y oxidación de las moléculas de glucosa. La hiperinsulinemia compensadora es el mecanismo por el cual un sujeto resistente a la insulina logra mantener una tolerancia normal a los hidratos de carbono. Cuando este mecanismo no es suficiente, a causa de defectos en la secreción hormonal sobreviene la intolerancia a los hidratos de carbono.

Numerosos investigadores han demostrado que los sujetos con RI y que desarrollan DMT2, invariablemente presentan un defecto de secreción de la hormona que afecta preferentemente, a la primera fase de este proceso. La respuesta temprana de la insulina, que es como se ha denominado la capacidad de la célula  $\beta$  para responder de forma inmediata a una carga de glucosa, se correlaciona de manera significativa con la concentración plasmática de la hormona. No todos los sujetos con RI desarrollan DMT2, lo cual indica que **el defecto de la célula  $\beta$  es esencial para que aparezca la enfermedad clínicamente.**

No obstante, incluso estas cantidades mayores de insulina no bastan para mantener normal la regulación de la glucosa por la falta de sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. En las primeras fases de la enfermedad se produce una hiperglucemia discreta tras la ingestión de hidratos de carbono, pero en fases avanzadas las células  $\beta$  se agotan y no son capaces de producir la insulina suficiente para evitar una hiperglucemia más intensa, sobre todo tras ingerir una comida rica en hidratos de carbono. (*Guyton & Hall 10ª Edición*) (Fernández Tresguerres et al. 4ª edición)

En los años 1980-1990 se cuestionó si la RI y la disfunción de la célula  $\beta$  eran la misma cosa. Para resolver la cuestión se estudiaron personas predispuestas a padecer DMT2 (grupos étnicos de alto riesgo como los indios Pima, hijos cuyos padres estaban los dos afectados de DMT2, mujeres con diabetes gestacional previa), en los cuales se encontró RI pero no disfunción de las células  $\beta$ . Llegando a la conclusión de que la RI era el defecto fundamental.

Esta conclusión sobre la disfunción de la célula  $\beta$ , se basaba en la medida de la insulina a las dos horas de la realización de un test de tolerancia oral de glucosa (OGTT), y fue mal interpretada. Para medir la RI se puede determinar mediante el clamp euglucémio-hiperinsulinémico, o por modelos informáticos. En cambio la medida de la función de la célula  $\beta$  es compleja y difícil de cuantificar con una sola prueba.

La repuesta de la insulina a una comida es normalmente bifásica, siendo muchos los factores que influyen en la cantidad de insulina, desde la cantidad o el tipo de alimento, hasta la glucemia previa y la sensibilidad a la insulina que tiene esa persona. Ya se ha discutido que con la evolución a la intolerancia a la glucosa, la liberación de insulina durante los primeros 30 minutos, tras la comida (primera fase), cae en picado, dando lugar a la hiperglucemia posprandial. Como consecuencia de ello y en respuesta a la hiperglucemia, en una segunda fase, la secreción de insulina se incrementa. Así, al medir sólo a las dos horas, estos estudios concluyen incorrectamente, en que el nivel elevado de insulina era resultado únicamente de la RI, y además que no había disfunción en la célula  $\beta$ . Estas malas interpretaciones se corrigen con la demostración a los 30 minutos, de la ausencia de intolerancia y de la aparición precoz de DMT2.

Por lo tanto, actualmente las alteraciones en la sensibilidad a la insulina y la disfunción de la célula  $\beta$  se producen antes que la alteración de los valores normales de la glucosa y la DMT2. Esto hace que sea difícil separar normoglucemia de intolerancia a la glucosa, ya que los valores de la glucemia para sujetos con DMT2 estaban en el rango alto de la normalidad, frente a valores en el rango bajo de la normalidad, en los que la obesidad o la hipertrigliceridemia estaban presentes. (*Leahy & Pratley 2011*)

La función de la célula  $\beta$  varía en relación a la sensibilidad a la insulina. Así cuando la sensibilidad a la insulina es normal, la secreción de la misma por las células  $\beta$ , ante una comida, es menor en personas con peso normal respecto a personas obesas y resistentes a insulina. Este mecanismo de compensación de la célula  $\beta$  es el que interviene en aquellas situaciones fisiológicas en las que se producen variaciones en la sensibilidad a la insulina, como son la pubertad, el embarazo, el envejecimiento u otros eventos. De hecho la diabetes es vista por



muchos como un fracaso en la compensación de las células beta.

En un famoso estudio realizado en 48 indios PIMA (población en la que la incidencia de DMT2 es elevada), con tolerancia normal a la glucosa (*Weyer et al. 1999*), 17 desarrollaron DMT2 (progresores) y 31, mantienen la tolerancia a la glucosa normal (no progresores). Al inicio del estudio la obesidad y la RI eran similares en ambos grupos, mientras que con el tiempo los que progresaron ganaron peso y se hicieron algo más resistentes a la insulina, empeoró la función la célula  $\beta$  y se hicieron intolerantes a la glucosa y desarrollaron DMT2; en cambio en los que no progresaron, gracias a la compensación de célula  $\beta$ , se mantuvo su situación, **lo que confirma que la disfunción de la célula  $\beta$  estaba presente mientras mantenían tolerancia normal a la glucosa.** (*Leahy & Pratley 2011*)

La función de la célula  $\beta$  es un determinante importante del nivel de glucosa en sangre en personas con riesgo de DMT2, y la disfunción de la célula  $\beta$  se produce antes de que los niveles de glucosa en sangre aumenten en rango de prediabetes. (*Leahy & Pratley 2011*)

El aumento de AG, por su mecanismo competitivo con la glucosa, favorece una disminución en la oxidación de la misma, además inhiben la captación de glucosa dependiente de insulina al interferir a nivel del sistema de transporte, fosforilación o ambos. A nivel hepático antagonizan la acción de la insulina, favoreciendo un estado de RI que lleva a un incremento en la síntesis de glucosa endógena. También son responsables del 30-50% de la secreción basal de insulina y potencian la liberación de insulina dependiente de la glucosa. El resultado final es la hiperglucemia, hiperinsulinemia e insulinresistencia.

Además la liberación de citoquinas inflamatorias favorece la RI impidiendo la adecuada fosforilación de su receptor y de sus sustratos, aunque también interfieren en las vías de señalización secundaria, o impidiendo el adecuado funcionamiento de los transportadores de glucosa, GLUT-4. Entre las distintas citoquinas tenemos la leptina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la Interleukina 6 (IL-6), la resistina y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), entre otras; otras como la adiponectina favorecen la sensibilidad a la insulina y su concentración en plasma es inversamente proporcional al grado de

RI, estimula la oxidación de AG, reduciendo su concentración intracelular, que se sabe interfiere en la señalización de la insulina. También favorece el desplazamiento de los transportadores de glucosa (sobre todo GLUT-4) a la superficie del miocito e interactúa con el receptor de insulina, favoreciendo la captación de glucosa.

Otras de reciente aparición como la apelina o la visfatina están menos estudiadas. Esta última se sabe que estimula directamente el receptor de insulina. (Argente y cols. 2006) (Recasens y cols. 2004) (Rodriguez 2004)

La RI tiene al principio de su instauración un bajo riesgo de hiperglucemia, a menos que la célula  $\beta$  se vea comprometida de alguna manera (células  $\beta$  susceptibles). Como tal, ambos están presentes en personas que desarrollan DMT2 mucho antes de que los valores de glucosa se alteren. Ambos efectos se entrelazan funcionalmente por el denominado índice de disposición, también llamada tasa estimada de disposición de glucosa (TEDG), parámetro que muestra una buena correlación con el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico. Mide la eficiencia de la célula  $\beta$ . (Leahy & Pratley 2011) (Palomo y cols. 2012). Por lo tanto la evolución a hiperglucemia a DMT2 dependerá de que las células beta acaben deteriorándose.

Un ejemplo de esto se llevó a cabo en mujeres hispanas con diabetes gestacional, tratadas con tioglitazonas o pioglitazonas logrando una disminución de la progresión a DMT2. Esto demuestra la importancia de la presencia de RI en la prediabetes. Pero aún más importante es la conclusión de que la intervención consiga impedir la disfunción de la célula  $\beta$  al reducir la demanda de la secreción de insulina, gracias a los llamados restos de las células  $\beta$ . (Leahy & Pratley 2011)

El estudio de las anomalías adquiridas se realizó en sujetos con DMT2 de más de 8 años de evolución, para ello se les colocó una bomba de insulina durante 3 semanas, hasta alcanzar un excelente control de glucosa en sangre. A los dos días de suspender el tratamiento medimos **un gran incremento de la secreción endógena de insulina, se recuperó la producción normal de glucosa hepática y también disminuyó la RI** (tomando como referencia los valores basales que tenían antes del tratamiento con la bomba de insulina). De la coexistencia de estos tres factores (gran incremento de la secreción endógena de

insulina, recuperación de la producción normal de glucosa hepática y disminución de la RI) se deduce que la triada clásica de la hiperinsulinemia es la que causa los defectos en la DMT2. Con ello conseguimos explicar que independientemente de los factores genéticos y ambientales cualquier paciente que haya desarrollado intolerancia a la glucosa, ha adquirido anomalías fenotípicas características de la enfermedad.

Otros estudios han demostrado que este mecanismo ocurre tempranamente. Las alteraciones en la secreción de insulina ocurren mucho antes de que los valores de glucosa en sangre aparezcan alterados. En la primera fase la secreción de insulina está regulada por los niveles de glucosa y lípidos postprandiales, de manera compensatoria. Esta anomalía se invierte después de 20 horas de normoglucemia en pacientes con DMT2. En resumen, una disfunción metabólica de la secreción de insulina en la primera fase, favorece el desarrollo de intolerancia normal a la glucosa. A medida que empeora la hiperinsulinemia, aumentan los defectos en la función y sensibilidad a la insulina por la célula  $\beta$ , causante de la progresión natural que caracteriza a la DMT2. (*Leahy et Pratley 2011*)

El aumento de la producción hepática de glucosa favorece la secreción de insulina por el páncreas. Esta liberación compensadora de insulina se mantiene hasta que la función pancreática se altera por la acción tóxica de los AG. **En este momento se inicia el desarrollo de diabetes.** El déficit de insulina y la resistencia a la misma, favorecen la lipólisis de la grasa almacenada liberando los AGL. Para ello hidroliza los triglicéridos y libera gran cantidad de AG a la sangre. Así mismo, también aumenta la cantidad de colesterol y fosfolípidos en sangre, acelerando la aparición de aterosclerosis. (*Samocha-Bonet et al., 2012*)

**El hecho de que la disfunción de las células  $\beta$  sea un factor de riesgo para DMT2 se apoya en el informe de Kashyap et al., 2004 (*Leahy & Pratley 2011*),** en el que al infundir lípidos durante 4 días en no diabéticos, con el fin de investigar la **lipotoxicidad** de los mismos, comprueba cómo altos niveles de AG alteran la secreción de insulina. En sujetos sin antecedentes familiares de DMT2, aumenta la secreción de insulina y de glucosa con las comidas, como es de esperar por la insensibilidad a la insulina tras la infusión de lípidos. En cambio

cuando se trata de personas con una fuerte historia familiar de DMT2, ocurre lo contrario y la respuesta secretora de insulina se reduce. La base biológica de esta teoría es desconocida. (*Leahy & Pratley 2011*).

En las mujeres obesas la concentración de AGL en circulación es tan elevada que ni las concentraciones elevadas de insulina pueden controlarlo, llegando a inducir RI en otros tejidos diferentes del tejido adiposo. Los AG son utilizados por el músculo a expensas de una disminución del consumo de glucosa y en el hígado estimulan la producción de glucosa (gluconeogénesis).

La disminución de la velocidad de transporte de insulina influye en la velocidad de absorción de glucosa por el músculo esquelético determinando todo ello una caída en la velocidad de producción hepática de glucosa. Una hipótesis alternativa es que exista una segunda vía de canalización a nivel extrahepático, que a través de la sangre controle la salida de glucosa hepática. En varios estudios se sugiere que esta segunda vía son los AGL. Por un lado está: 1) la fuerte correlación entre los AGL y la producción de glucosa hepática, 2) si los AGL se mantienen en concentraciones basales durante la administración de insulina, la concentración de ésta no disminuye, y, 3) si se reducen los AGL, independientemente de la administración de insulina, la producción de glucosa se reduce. Estos tres puntos se apoyan en la idea de que la insulina, mediante la regulación de la lipólisis de los adipocitos, controla la producción hepática de glucosa. La evidencia de que los AGL inhiben la absorción de glucosa por el músculo esquelético y la secreción de insulina por las células  $\beta$ , apoya el papel central que juega el adipocito en la regulación de la glucemia. El adipocito es el nexo de unión entre la insulina y la producción de glucosa por el hígado. Puede que sea la RI en el adipocito una causa importante de la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono en el estado prediabético. (*Berman & Mittelman 1998*)

Se considera a los AGL como vínculo de unión entre la obesidad y la RI. Los AGL están aumentados en la mayoría de los sujetos obesos, y provocan RI en sujetos diabéticos y no diabéticos mediante la producción de varios defectos metabólicos:

1) inhiben la secreción de glucosa por la estimulación de insulina a partir del transporte de glucosa o, la fosforilación de la misma o, ambos;

- 2) inhiben la síntesis de glucógeno al estimular la secreción de insulina, e
- 3) inhiben la oxidación de la glucosa (puede que este último no contribuya a la RI).

La acción estimulante de los AGL sobre las células  $\beta$  permite que personas obesas que no tienen predisposición genética para desarrollar DMT2, puedan compensar la RI causada por el aumento de los AGL, gracias al aumento de la secreción de insulina. Por el contrario, los sujetos predispuestos genéticamente a desarrollar DMT2 pueden ser incapaces de secretar suficiente cantidad de insulina para compensar su RI inducida por los AGL. Esta situación dará lugar a un aumento en la concentración de glucosa en sangre y eventualmente a DMT2. (*Boden 2001*).

Los AGL desempeñan importantes funciones fisiológicas en el músculo esquelético, corazón, hígado y páncreas. Sin embargo la elevación plasmática de los mismos parece tener consecuencias fisiopatológicas. La elevación de los AGL está vinculada con RI a nivel periférico y hepático. La RI hepática se traduce en una mayor tasa de producción endógena de glucosa en relación al mayor grado de hiperinsulinemia. En 1963, Randle propuso que los AGL compiten con la glucosa en el músculo cardíaco, lo que conlleva a una menor oxidación de la glucosa cuando los niveles de AGL son elevados. Recientemente hay estudios que demuestran cómo altas concentraciones de AGL en plasma juegan un importante papel en la RI. Niveles elevados de AGL y lípidos intracelulares parecen inhibir la señalización de la insulina que conlleva a la reducción del transporte de glucosa al músculo, mediado por una disminución de la translocación de la GLUT-4. La supresión del transporte de glucosa muscular conduce a una reducción en la síntesis de glucógeno y glucolisis. En el hígado, los niveles elevados de AGL contribuyen a hiperglucemia para contrarrestar los efectos de la insulina por la producción endógena de glucosa. Los AGL representan un vínculo de unión entre la RI y la disfunción de la célula  $\beta$  y como tal, la reducción en plasma de los mismos, es una importante diana terapéutica en la obesidad y la DMT2. (*Boden & Shulman 2002*)

El consumo exagerado de AGL durante la falta de insulina para obtener energía provoca cetosis y acidosis, llegando al coma y posiblemente a la muerte.

**Los niveles sostenidos de AGL a largo plazo pueden llegar a ser tóxicos para las células  $\beta$  del páncreas, con lo que quedaría establecida la relación entre obesidad, RI y DMT2. (Guyton & Hall, 10ª edición)**

La acumulación de lípidos ectópicos produce lipotoxicidad debido a que, es el depósito de TG en sitios ectópicos (hígado, músculo esquelético y células  $\beta$  del páncreas) el que provoca la disfunción de los mismos, también va a perjudicar directamente los procesos metabólicos normales. Son muchos los estudios que demuestran la existencia de RI y DMT2 grave en individuos con lipodistrofia, y que carecen parcial o totalmente de grasa subcutánea. (Leahy & Pratley 2011)

El acúmulo de triacilglicerol (TAG) a nivel intramuscular e intrahepático se asocia fuertemente con la RI a estos niveles.

En roedores obesos, a los que se somete a una dieta rica en grasas, se produce un aumento de la absorción de los AG y una disminución de la utilización de éstos, lo que puede contribuir al acúmulo de grasa ectópica en el músculo e hígado de los mismos. El hígado graso es común en la obesidad y se asocia no sólo con RI hepática sino también muscular. Además en pacientes con hígado graso, la sensibilidad a la insulina está alterada, lo que sugiere que la grasa visceral es un factor importante asociado con RI en humanos. Un hecho trascendente del hígado graso es que en situaciones de resistencia a la insulina se incrementa la síntesis de novo de AG (lipogénesis) la insulina activa el factor de transcripción SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, esteroide elemento regulador de la proteína de unión 1c) que activa los genes necesarios para la síntesis hepática de TG. En el hígado sensible a la insulina se activa la lipogénesis de novo, por la insulina, y aunque la RI sea menor, la vía de SREBP-1c sigue siendo activa y contribuye así a la esteatosis hepática.

Estudios a corto plazo sobre la desnutrición en los seres humanos sugieren que el hígado es el primer órgano para absorber y liberar la grasa. Tres días de comida con alto contenido en grasas contribuye a un aumento significativo de la grasa hepática, mientras que 2 días de restricción calórica tiene como resultado la reversión de la grasa al mismo nivel. Casi toda la grasa hepática se aclara y la sensibilidad a la insulina se activa tras 2 días de restricción calórica (pérdida de 2 Kg aproximadamente), mientras que la resistencia a la insulina a nivel muscular

es más duradera y requiere para disminuir 11 semanas cuando se alcanza una pérdida de peso del 7%.

En obesos sensibles a insulina el contenido intrahepático de lípidos podemos medirlo por resonancia magnética espectroscópica (MRS) o por sustitución de las enzimas hepáticas: AST: Aspartato Aminotransferasa, ALT: Alanina Aminotransferasa, FA: Fosfatasa Alcalina y GGT: Glutamil transferasa; en cambio la RI hepática no pudo aclararse por estos estudios. En tejidos sensibles a la insulina la TAG se considera metabólicamente inerte pero si es sustituida por compuestos intermedios de lípidos bioactivos como la diacilglicerol (DAG) y esfingolípidos (incluidos esfingomielina y ceramida) se alterará la acción de la insulina a nivel muscular y hepático.

Aunque no es un procedimiento estándar, en estudios realizados en humanos, la biopsia hepática de obesos con esteatosis contiene una cantidad de TAG y DAG, de 10 y 2,5 veces más, respectivamente, en comparación con los sanos, de la misma edad e IMC.

En individuos con obesidad severa es interesante la relación entre el contenido hepático de DAG y el de gotas de grasa citoplasmáticas en resistentes a insulina, (medido con HOMA-IR, homeostasis model assessment). Pero el papel que juega la DAG requiere estudios adicionales.

El aumento del contenido muscular de TAG está relacionado con la obesidad, la DMT2 y la RI en hijos de pacientes con DMT2 y ancianos; en personas sedentarias la sensibilidad a la insulina a nivel muscular correlaciona inversamente con la cantidad de TAG del músculo; sin embargo la sobrealimentación rica en grasas, o la restricción de calorías, junto con el deterioro o mejora de la sensibilidad a la insulina, respectivamente, no siempre se acompaña de cambios en el contenido de TAG del músculo esquelético. Los estudios de pacientes con RI, obesidad, intolerancia a la glucosa y DMT2 concluyen en una mayor resistencia a la insulina pero con mayor o igual contenido de TAG en el músculo esquelético.

A diferencia de los hallazgos hepáticos, los hallazgos en la musculatura esquelética en obesos sensibles a la insulina fueron inconsistentes. (*Samocha-*

*Bonet 2012)*

Existe todavía un gran dilema en el papel que juega la DAG y la Ceramida en el músculo esquelético a la hora de desarrollar RI en los humanos, ya que hay algunos estudios que han divulgado elevaciones de ambas sustancias, en el músculo esquelético de obesos diabéticos, obesos no diabéticos e individuos delgados con RI en comparación con personas delgadas sensibles a la insulina, aunque no se ha confirmado en otros estudios. Por otra parte la RI en el músculo esquelético no siempre se correlaciona con el contenido de Ceramida y puede depender de la distribución de la fibra muscular lisa. De manera similar el contenido de DAG no distingue la localización subcelular de la misma y por tanto tampoco su actividad biológica. Sólo un estudio sobre la cantidad de DAG y ceramida en el músculo esquelético de obesos sensibles resistentes demostró que era mayor en los últimos.

La medida del contenido graso del páncreas, con métodos de RM espectrofotométrica ha demostrado un progresivo aumento del mismo en individuos que combinan intolerancia a la glucosa y glucosa en ayunas normal.

En DMT2 obesos, la restricción calórica, y la pérdida de peso restauran la primera fase de la secreción de insulina. En estos pacientes esta grasa se asocia con deterioro de la secreción de insulina, lo cual no se ha comprobado en obesos sensibles.

La disminución de la grasa en el hígado y de lípidos bioactivos en el músculo, puede contribuir al incremento de la sensibilidad a la insulina en obesos. Es necesario analizar los lípidos de músculo y plasma (reflejan el contenido hepático) para establecer la asociación entre la especificidad de lípidos intermedios y la sensibilidad o resistencia a insulina en obesos.

Evidentemente los estudios transversales se limitan a los hallazgos asociados, pero las intervenciones conocidas para modificar la sensibilidad a la insulina tienen potencial interés para poner de relieve los factores metabólicos, que cambian con la sensibilidad y complementan los datos recogidos desde estudios transversales. (*Samocha-Bonet 2012*)

Son varios los grupos que han estudiado el efecto de la restricción calórica y el



ejercicio físico sobre la sensibilidad a la insulina en obesos sensibles. Karelis y alt. 2008, informó que una dieta para disminuir peso tuvo como resultado la pérdida de peso del 26% en obesos con resistencia a la insulina y sólo del 13% en obesos sensibles a la misma (medida con Clamp euglucémico). En cambio no hay nada sobre cuáles son los factores implicados. Por un lado hay estudios que concluyen en la mejora de la sensibilidad a insulina en los que tenían resistencia pero no en los sensibles a la misma, en cambio otros atribuyen mejoría tanto en los sensibles como en los resistentes. Cabe destacar que la sensibilidad a la insulina fue muy alta al comienzo del estudio (medida por HOMA-IR) y por tanto una nueva mejora puede no notarse o detectarse poco. La grasa hepática, el contenido de AGL del músculo tibial y la proteína C reactiva (PCR) disminuyeron en obesos con RI y muy poco en obesos sensibles al inicio del estudio. Janiszewski et al. 2010, estudiaron un grupo estratificado en hombres y mujeres, separados en obesos sensibles y resistentes a la insulina (medida por clamp euglucémico), encontrando una mejora en la sensibilidad a la insulina en un tercio de las mujeres, y una tendencia a la mejora en los hombres acompañado de pérdida de peso. Cuando la pérdida de peso se consiguió por cirugía bariátrica en obesos mórbidos, la sensibilidad a la insulina por el ISI (índice de saturación de insulina), mejoró en obesos sensibles y resistentes, a la vez que disminuyeron las enzimas hepáticas, la insulina plasmática y los AGL, lo que sugiere que estos factores pueden jugar un papel importante en la sensibilidad a la insulina. Proponemos que estos estudios podrían complementarse, a corto plazo, con intervenciones de sobrealimentación y el efecto de la sensibilidad a la insulina sobre los factores metabólicos, como ha sido reportado en individuos sanos no obesos, con y sin historia de familiares con DMT2.

**Es el ser propenso a acumular grasa en sitios ectópicos como el hígado y el músculo esquelético, en lugar de a nivel subcutáneo, lo que va a determinar las consecuencias metabólicas de la obesidad. Los factores que favorecen tanto el depósito ectópico, como la diferente distribución de la grasa corporal, no están todavía establecidos, pero sí se proponen varios mecanismos en la relación entre la obesidad y la RI. (Hansson 2005) (Kahn et al. 2005) (Samocho-Bonet 2012)**

En seres humanos obesos con sensibilidad a la insulina, la concentración de

lípidos bioactivos en el hígado y el músculo es menor, probablemente debido a la mayor capacidad de estos órganos para su utilización en lugar de para almacenarlos, combinado con una mayor capacidad para el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo. En particular algunas moléculas derivadas del tejido adiposo pueden resultar protectoras como ocurre con concentraciones elevadas de adiponectina o bajas de la Retinol Binding Protein - Proteína sérica fijadora de retinol (RBP-4). **En el futuro la definición de obesos sensibles serían aquellos que tuvieran similar sensibilidad a la insulina, ya sean delgados u obesos pero para la misma edad, sexo y masa grasa.** Además, administrando dosis altas y bajas de insulina por el clamp euglucémico podemos validar los estudios y distinguir entre sensibilidad hepática y muscular. Actualmente las técnicas de medida de los depósitos de grasa ectópica en músculo, hígado y páncreas deben hacerse de forma detallada mediante el análisis de lípidos por espectrometría de masas en plasma y músculo. Para completar el estudio debemos investigar sobre resultados de dietas con restricción calórica (con o sin ejercicio) y también por exceso nutricional. Las alteraciones metabólicas deben evaluarse en relación con los cambios en la sensibilidad a la insulina hepática y muscular. Finalmente se necesitan múltiples evaluaciones de los criterios de valoración cardiovascular y de DMT2 a largo plazo para apoyar o refutar el efecto protector de la sensibilidad a la insulina en la obesidad. (*Samocha-Bonet 2012*)

El exceso de almacenamiento de lípidos parece causar alteraciones funcionales del retículo endoplásmico (RE) y la mitocondria, que son fundamentales en la fisiopatología de la obesidad. El RE es responsable de la síntesis de proteínas, la formación de gotas de lípidos y la detección y regulación de colesterol. El RE también regula activamente el almacenamiento de lípidos, incluyendo la modulación de la absorción de AG, almacenaje tanto de AG como de TG, y la agrupación de TG en gotas de lípidos que sirven como almacén de energía para la síntesis de fosfolípidos. También está relacionado, el RE, con la detección de colesterol a través de la liberación de proteínas enlazantes de elementos de regulación de esterol (SREBPs) en respuesta a las concentraciones de insulina y bajo esterol; las SREBPs activan la síntesis de colesterol y lípidos, y reducen la actividad en estados de RI. (*De Ferranti & Mozaffarian 2008*)

La causa del estrés del RE son los estados de desequilibrio energético, exceso de

tejido adiposo e incremento de la concentración de lípidos circulantes (e intracelulares) y de glucosa, como los observados en la obesidad y la DMT2. El estrés del RE, a su vez, resulta en la respuesta de proteínas desplegadas (UPR) que puede inducir la RI, que contribuye además al incremento en las concentraciones de lípidos y glucosa, y al estrés del RE, generando un círculo vicioso de empeoramiento de RI. Los mediadores intracelulares principales de este efecto parecen ser las cinasas N-terminal de c-Jun (JNK). Sobre estos hallazgos hay estudios en ratones que lo confirman, en los que estas cinasas activadas en el interior del adipocito, reducen la sensibilidad a la insulina por disminución de la acción de sustratos receptores de insulina. También actúan en músculo e hígado de obesos y promueven la RI en estos tejidos. (*De Ferranti & Mozaffarian 2008*)

En estados de adiposidad, el procesamiento del exceso de AGL por la mitocondria produce desacoplamiento mitocondrial y liberación de especies reactivas de oxígeno (ERO). Estos parecen tener efectos adversos sobre la producción de insulina por el páncreas y generar apoptosis celular, además de exacerbar la homeostasis glucosa –insulina. Al estar comprometida la homeostasis de la glucosa periférica por la RI, en el músculo esquelético, la hiperglucemia puede dejar una producción mayor de ERO mitocondrial en células  $\beta$  pancreáticas y de endotelio vascular. El exceso crónico en la producción de ERO también puede producir disfunción mitocondrial en hígado y músculo esquelético, con el consiguiente acúmulo de lípidos en estos tejidos y contribuir al círculo vicioso de RI.

La infusión de AGL conduce a RI y estrés oxidativo, que es revertido al proporcionar glutatión, quizás al alterar la actividad de los radicales libres.

La acumulación de lípidos intracelulares está asociada con esteatosis hepática, RI en el músculo esquelético y disfunción de la célula  $\beta$ . Esta RI induce una mayor producción en la secreción de insulina, llegando a la resistencia periférica a la insulina, resultando una lipólisis atenuada de quilomicrones y TG circulantes, incrementando las concentraciones de AGL circulantes. A nivel pancreático, en estudios in vitro, el aumento de AGL conduce a un proceso denominado lipotoxicidad pancreática. A largo plazo estos AGL circulantes contribuirán a la

disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina y a un descenso en el suministro de insulina.

A nivel sistémico al drenar directamente al hígado, a través de la porta, pueden tener más efectos sobre el hígado. Sobre las arteriolas, el depósito de AG pueden modular la reactividad vascular a la insulina y disminuirla: un proceso denominado efecto vasocrino. (*De Ferranti & Mozaffarian 2008*) Hoy en día se considera que la RI crónica o mantenida es el rasgo común de numerosas enfermedades metabólicas y no metabólicas, como la DMT2, la obesidad, la HTA, la dislipemia y la ECV. (*Ferrannini y cols. 1998*) (*American Diabetes Association Standards of Medical Care in diabetes 2007*)

### III.- Papel de la grasa visceral en la RI.-

En 1947, Jean Vague menciona, por primera vez, la posibilidad de que los riesgos de salud atribuibles a la obesidad pudieran estar en relación con los depósitos regionales de grasa corporal, sobre todo, en relación a la grasa que se dispone en la parte superior del tronco. También establece que esta grasa pueda estar en relación causal con problemas metabólicos y cardiovasculares. (*Godínez y cols. 2002*)

Además de la influencia genética, en la distribución de la grasa corporal también influyen otros determinantes multifactoriales como el sexo (acumulación masculina típicamente central y superior, frente a la femenina periférica e inferior). (*Bouchard et al. 1993*)

El tejido adiposo responde a cambios en el estado nutricional con alteración en la tasa de diferenciación y proliferación de preadipocitos y del estroma celular vascular. Danforth propone que es el intento de amortiguar el exceso de energía el que provoca la desdiferenciación del adipocito a nivel subcutáneo, y la redistribución de la grasa a nivel visceral y ectópica. (*Leahy et Pratley 2011*)

Las propiedades de la grasa visceral difieren de las de la grasa subcutánea. Entre estas diferencias está la de su gran sensibilidad a los estímulos lipolíticos que determinan secreciones tónicas de AGL a la circulación portal, exponiendo al

hígado a hiperlipacidemia, causando incremento de la producción hepática de glucosa y disminuyendo la depuración hepática de insulina, estableciendo el primer paso de una serie de eventos que tienen como resultado la RI. (*Faloia et al. 2000*). El aumento de AGL facilita la síntesis hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL) y lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas (LDL), al mismo tiempo no se inhibe eficazmente la producción hepática de glucosa, y el músculo disminuye la captación, lo cual conduce a un incremento en la glucemia, que provoca un aumento en la secreción de insulina y eventualmente hiperinsulinismo.

La adiposidad visceral o central tiene una relación más estrecha con la RI y, con otras variables metabólicas, que la adiposidad total. Además el efecto de la acumulación de la grasa abdominal sobre la tolerancia a la glucosa es independiente de la adiposidad total. (*Evans et al. 1984*) (*Peiris et al. 1986*)

Una de las características más sobresalientes del tejido visceral es su sensibilidad a la lipólisis y su relativa insensibilidad a las señales antilipolíticas, quizás por la presencia de isoformas de receptores insulínicos de baja afinidad por la hormona. (*Lefebvre et al. 1998*). La mayor liberación de AGL, reduce la captación de glucosa por los tejidos periféricos al inhibir la unión de los transportadores GLUT-4 a la membrana celular y aumentan la producción hepática de la glucosa y la síntesis de TG hepáticos y VLDL, que condicionan la generación de partículas de LDL pequeñas y densas.

Otra hipótesis es que la mayor actividad lipolítica de la grasa visceral frente a la subcutánea se debe al mayor número de receptores adrenérgicos en la primera. (*Arner et al. 1990*) (*Nicklas et al. 1996*)

La expresión reducida de la proteína substrato del receptor de la insulina (ISR-1), en la grasa visceral, comparada con la subcutánea, puede apoyar la respuesta reducida a la insulina en la primera. (*Lefebvre et al. 1998*)

La hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, contribuye a una hiperactivación paralela del sistema nervioso simpático con la hiperinsulinemia, para provocar HTA, que se presenta con frecuencia en los pacientes con niveles elevados de grasa visceral. (*Björntorp et al. 2000*)

En muchos estudios se relaciona el tamaño del adipocito con la presencia o no de RI y/o DMT2. Hace más de tres décadas que se viene observando que las personas obesas con grandes adipocitos subcutáneos abdominales eran más propensas a intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia, que aquellas que con grado similar de adiposidad tenían los adipocitos de menor tamaño. También se relacionan con un mayor tamaño de los adipocitos otras situaciones que tienen cierta relación con la RI y/o la intolerancia a la glucosa: obesidad, pubertad, embarazo, edad avanzada, déficit de la hormona del crecimiento, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y DMT2.

El crecimiento del tejido adiposo incluye el aumento de tamaño de los adipocitos (hipertrofia) y la formación de nuevos adipocitos (hiperplasia) a partir de células precursoras o pre-adipocitos, en un ciclo que se repite de manera constante a lo largo de la vida.

Aunque se creyó que la obesidad debida al tamaño del adipocito (hipertrofia), más que al número de adipocitos (hiperplasia), era la que tenía mayor relación con el desarrollo de alteraciones metabólicas, no es así y hay variabilidad interindividual. También fue sorprendente que el tamaño de los adipocitos y la RI sean independientes predictores de la DMT2.

Muchas personas obesas son relativamente sensibles a la insulina, capaces de mantener la tolerancia a la glucosa normal y protegidos de muchas de las complicaciones metabólicas de la obesidad. (*Leahy & Pratley 2011*)

Aquellos pacientes obesos que presentan un perfil metabólico mejor de lo esperado se dice que tienen obesidad metabólicamente saludable o benigna. Esta definición se basa en un  $IMC \geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> en ausencia de algunos, o todos los factores del SM.

La utilidad clínica del SM se cuestiona y no predice la aparición de enfermedad cardiovascular, o la progresión de sus componentes, o de la suma de ellos. (*Samocha-Bonet et al. 2012*)

Las definiciones del SM según las diferentes asociaciones, entre las que se encuentran la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLRI), la

Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Adult Treatment Panel (ATPIII) han unificado los criterios que lo definen y, donde la circunferencia de la cintura es la que más repercusión parece tener sobre la RI y la obesidad. La unificación de los criterios del SM se debe, entre otras cosas, a que los depósitos de grasa difieren según la etnia.

- 1- circunferencia de cintura ó, perímetro de cintura (PC) elevada (específicos para cada etnia)
- 2- niveles elevados de TG ( $\geq 150$  mg/dL = 1,7 mmol/l) ó tratamiento médico
- 3- reducción de lipoproteínas de alta densidad, HDL ( $<40$  mg/dl = 1 mmol/l en el varón) y  $< 50$  mg/dl = 1,3 mmol/l en la mujer) ó tratamiento médico
- 4- presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 130$  mmHg y presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 85$  mmHg ó tratamiento antihipertensivo
- 5- niveles de glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dl = 5,6 mmol /l ó tratamiento médico.

Según estos criterios se define RI cuando coinciden tres de los criterios anteriores, uno de ellos el de la circunferencia abdominal o perímetro de cintura. (Samocha-Bonet et al 2012)

La identificación de obesos metabólicamente saludables (basándonos en el SM) es clínicamente interesante, pero es más importante estudiar los seres humanos obesos sensibles a insulina porque puede ayudarnos a descubrir nuevas dianas para la prevención de la RI en humanos. Se necesitan estudios de largo período de seguimiento para refutar o apoyar la teoría de que el fenotipo de obesos sensibles, o metabólicamente sanos, resulte protector. (Samocha-Bonet et al. 2012)

El comparar obesos sensibles a la insulina con obesos resistentes a la misma puede servirnos de ayuda para determinar los factores metabólicos que están más íntimamente relacionados con la obesidad, o con otras asociaciones, y que contribuyan o conlleven a padecer RI. Para poder relacionarlos debemos agruparlos según edad, IMC (preferentemente masa grasa) y sexo. La edad, el IMC y la masa grasa pueden provocar factores de confusión. En cambio el dimorfismo sexual, el tamaño corporal, la distribución de la grasa y la

sensibilidad a la insulina están bien establecidos.

Por otra parte la diferencia de sexo es un mediador potencial en la RI en humanos incluyendo el tamaño del adipocito, las adipoquinas, las citoquinas proinflamatorias y algunas especies de lípidos como la fosfatidilcolina, la esfingomielina y los lípidos del músculo esquelético. Así en diversos estudios el riesgo relativo de padecer DMT2 es 10 veces mayor para los hombres con IMC > de 30 Kg/m<sup>2</sup> comparado con los que el IMC es <de 23 Kg/m<sup>2</sup>, y de hasta 30 veces para las mujeres con el mismo IMC, comparadas con un IMC normal. (Leahy & Pratley 2011)

El estilo de vida, si es saludable (actividad física, capacidad aeróbica y hábitos alimenticios) puede influir positivamente sobre el fenotipo obeso sensible, pero en cambio hay estudios subjetivos en los que la actividad física no fue diferente en mujeres postmenopáusicas obesas sensibles y posmenopáusicas obesas resistentes. Al estudiar la capacidad aeróbica de obesos sensibles y resistentes los resultados fueron similares, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Los obesos sensibles tenían menor IMC, lo que podría llevar a confundir la interpretación de los resultados. Un estudio informa de la existencia de mayor aptitud aeróbica en mujeres obesas sensibles si se clasificaban por clamp euglucémico, pero no si se clasificaban por HOMA-IR ó Índice de Saturación de Insulina (ISI). El IMC también varia, siendo menor en aquellos que eran obesos sensibles.

No habia diferencias entre el gasto total de energía y la tasa metabólica de las mujeres postmenopáusicas obesas, ya fueran sensibles o resistentes a la insulina. La flexibilidad metabólica es una propiedad intrínseca del esqueleto muscular y se altera en personas delgadas sanas con historia familiar de DMT2, que puede favorecer el aumento de peso, la obesidad y la RI (como lo demuestran algunos estudios).

Varios grupos han estudiado el efecto de la restricción calórica sobre la sensibilidad a la insulina en obesos sensibles. Karelis et al. 2008 informaron que la pérdida de peso produjo una mejora del 26% en la sensibilidad a la insulina (medido por Clam euglucémico) en obesos resistentes a la insulina y, del 13% en obesos sensibles. En un estudio de hombres y mujeres clasificados en obesos



sensibles y/o resistentes a la insulina, medido por clamp euglucémico, la sensibilidad a la insulina mejora en un tercio de las mujeres, y hubo tendencia a la mejoría en los hombres, con disminución de peso. En cambio en una cohorte mixta de mujeres y hombres, la menor ingesta de grasa saturada no redujo el IMC en obesos sensibles. Otros informan como hay mejoría de la sensibilidad a la insulina en obesos sensibles al inicio del estudio (medido por HOMA-IR), por lo que si después hubo mejoría adicional, no se detectó. Del mismo modo hay disminución de TAG y de la PCR en la grasa hepática y de músculo tibial con la restricción calórica, en obesos resistentes, y muy poco en los obesos sensibles. Pero cuando la pérdida de peso se consigue por cirugía bariátrica en obesos mórbidos, tanto sensibles como resistentes a la insulina, la sensibilidad a la insulina, medida por ISI, mejoró de forma paralela a la disminución de la insulina basal, de las enzimas hepáticas y de la TAG, en ambos grupos. Esto nos hace pensar en la influencia de estos factores sobre la sensibilidad a la insulina, aunque necesitaríamos de estudios más amplios y precisos para obtener mejores resultados. (*Samocha-Bonet et al. 2012*).

Weiss et al. 2005, informó de la mayor flexibilidad metabólica en niños y adolescentes obesos sensibles. Durante el ayuno y el ejercicio hay mayor canalización de lípidos hacia el músculo esquelético del obeso sensible, lo que puede explicar la conservación de la sensibilidad a la insulina. Otros estudios dicen que los obesos sensibles a la insulina con historia de DMT2, y mujeres postmenopáusicas obesas y sensibles a la insulina tienen tendencia a ser obesas a edad temprana. (*Samocha-Bonet et al. 2012*)

Al revisar estudios transversales para evaluar la sensibilidad a la insulina en la obesidad comprobamos la existencia de resultados complejos, debido entre otros motivos al método de medida, pudiendo omitirse grupos con sensibilidad intermedia. Un ejemplo de esta complejidad es cuando la medida de la sensibilidad a la insulina la hacemos por *clamp* euglucémico que utiliza diferentes patrones de infusión de insulina. (*Samocha-Bonet et al. 2012*)

Otros estudios transversales valoran la diferencia en los depósitos de grasa abdominal demostrado por Tomografía Computerizada (TC), entre obesos sensibles y obesos resistentes a la insulina aunque coinciden en que los obesos

sensibles tenían menor IMC.

Actualmente estudios que utilizan técnicas de imagen que permiten medir de manera directa los diferentes compartimentos de grasa corporal en el segmento superior, sugieren que los riesgos de salud obesidad-relativos, están particularmente asociados con los depósitos de grasa visceral. (*Godínez y cols. 2002*)

Dos estudios comparando el IMC y las imágenes por RM encontraron una disminución de la adiposidad visceral en niños y adolescentes obesos sensibles a la insulina, pero no así en mujeres postmenopáusicas de las mismas características.

En resumen, la mayoría de los estudios sugieren que el fenotipo de obesos sensibles a insulina tienen menor adiposidad visceral.

El fallo en la proliferación y diferenciación del adipocito provoca hipertrofia y RI de las células grasas, lo que se correlaciona con el depósito ectópico de AGL en el hígado de personas con sobrepeso.

Los adipocitos eran de menor tamaño en la grasa visceral (omental) de obesos sensibles a insulina y en obesos saludables metabólicamente. Este hecho fue demostrado en biopsias de grasa subcutánea periumbilical de individuos con obesidad mórbida o con sobrepeso.

En muestras de tejido subcutáneo, *McLaughlin et al. 2007*, informaron que el tamaño medio de los adipocitos era similar en personas sensibles y resistentes a insulina, pero la razón entre pequeños y grandes fue sorprendentemente muy baja en el grupo de los sensibles a insulina. A ello se suma el hecho de que la expresión de los genes que codifican la diferenciación de los adipocitos es 2-3 veces mayor en obesos sensibles que en obesos resistentes.

La mejor capacidad de diferenciación de los adipocitos en obesos sensibles a la insulina puede ser la causa del almacenamiento de la grasa lejos del músculo y el hígado.

La RI y la obesidad abdominal están estrechamente asociadas, pero algunos seres humanos obesos presentan una sensibilidad a la insulina similar a la de

individuos de peso normal.

Algunas de las hipótesis sobre el papel de la grasa visceral en la enfermedad metabólica y su relación con la RI son:

-segrega moléculas proinflamatorias capaces de inducir RI en otros órganos, como el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la leptina, la interleukina IL-6 (IL-6), la adiposina (factor de complemento D), factor de complemento C3, angiotensinógeno, inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), NAMPT (también conocido como visfatina) y la proteína C Reactiva (PCR), entre otras.

-las altas tasas de lipólisis en la grasa visceral, provocan un aumento de paso de AGL al hígado induciendo a la RI hepática. (*Samocha-Bonet et al. 2012*)

La obesidad contribuye al desarrollo de la DMT2, de hecho la obesidad está presente en el 80% de los pacientes diabéticos, pero otros factores como la predisposición genética (*Philips et al. 2006*), alteraciones hormonales o las citoquinas proinflamatorias pueden jugar un papel central en la patogénesis de la RI. (*Vitale et al. 2013*)

El hecho de que casi todos los DMT2 sean obesos se puede explicar por varias teorías, pero las más conocidas son las que lo relacionan con una disminución de los receptores de insulina a nivel del tejido hepático, tejido músculo esquelético y tejido adiposo de los obesos, con respecto a los sujetos delgados. En cambio hay obesos que a pesar de tener una RI importante y niveles posprandiales de glucosa más elevados que los individuos delgados, no sufren jamás DMT2, en cambio en otros casos se produce un agotamiento del páncreas que impide la secreción compensatoria de insulina y favorece la aparición de una DMT2 florida. Otros estudios sugieren la participación de la genética en estos mecanismos, por lo que su conocimiento podría ayudarnos a saber si el páncreas de una persona será o no capaz de resistir produciendo insulina durante muchos años para prevenir las graves alteraciones del metabolismo de la glucosa en la DMT2. (*Guyton & Hall 10ª Edición*).

#### IV.- Papel de las moléculas segregadas por el tejido adiposo en la RI.-

El tejido adiposo está compuesto no sólo de adipocitos y preadipocitos, sino también de fibroblastos y células endoteliales e inmunitarias.

En la proliferación y diferenciación de los preadipocitos, actuando sobre la modulación de la expresión génica, se mencionan algunos factores como: insulin like growth factor (IGF-1), Epidermal growth factor (EGF), Basic fibroblast growth factor (bFGF) y Platelet-derived growth factor (PDGF). (*Roncari 1984*) (*Lefebvre et al. 1998*). Además los adipocitos y las células inmunitarias secretan mediadores bioactivos conocidos como adipoquinas y citoquinas, encargadas de modular la homeostasis de la energía y la glucosa, el metabolismo lipídico, pero también la inflamación y la aterosclerosis.

Algunas de las citoquinas liberadas por el tejido adiposo actúan inhibiendo la diferenciación adipocitaria. (*Lau et al. 1996*)

Las adipoquinas hacen que el tejido adiposo pase de ser un pasivo almacén a ser un participante activo en la patogénesis de la DMT2.

La inhibición del ISR por citoquinas inflamatorias es el primer mecanismo por el que se produce RI. Las concentraciones circulantes de algunas citoquinas, adipoquinas y quimiocinas son diferentes al expresarse en obesos sensibles y resistentes a insulina, y pueden jugar un papel en el fenotipo de obesos sensibles. (*Samocha-Bonet et al. 2012*)

El equilibrio entre adipogénesis, adipolisis y apoptosis, se mantiene gracias a la modulación de sistemas endocrinos, autocrinos y paracrinos, estos últimos representados por la interrelación que existe entre la diferenciación adiposa y la proliferación de la capilaridad, que parece depender a su vez de citoquinas elaboradas en las células endoteliales de la propia microvascularización. (*Lau et al. 1996*)

Entre las hormonas y citoquinas segregadas por el tejido adiposo están: la leptina, el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, adipsina (factor de complemento D), factor de complemento C3, angiotensinógeno, inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), NAMPT (también conocido como visfatina),

adiponectina, perilipinas y resistina, influida su secreción según donde esté el origen de su secreción primaria. (Montague & O'Rahilly 2000) (Vitale et al. 2013). También son producidos por el tejido adiposo otros componentes proinflamatorios tales como, CCL2 (también conocida como proteína quimiotáctica de monocitos 1), CCL3 (también conocida como proteína inflamatoria de macrófagos 1  $\alpha$ ) y la IL-8. La producción de estas citoquinas afecta a enfermedades con una patogénesis inflamatoria, entre las que la DMT2 tiene gran interés por su relación con la obesidad. (Vitale et al. 2013). Su presencia conlleva a un estado proinflamatorio crónico. Estudios realizados en modelos celulares y en animales in vivo han demostrado su **asociación con el desarrollo de RI** por la presencia de marcadores circulantes de inflamación como PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$ , asociados con obesidad y RI, y a su vez predictores de DMT2. (Recasens et al. 2004)

Las concentraciones elevadas de varias citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , la IL-6 y la IL-18, así como la PCR, en personas con aumento del IMC, aumento del PC y predominio de Factores de Riesgo Cardio Vascular (FRCV), han favorecido su utilización como indicadores del aumento de la masa grasa, sugiriendo que el tejido adiposo contribuye a la producción de estas citoquinas. (Recasens et al. 2004). También se propone el tejido adiposo como modulador de sustancias antiinflamatorias, como la adiponectina. (Recasens et al. 2004).

La liberación por el tejido adiposo de factores como TNF- $\alpha$  y el Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) con propiedades de citoquinas, actúan inhibiendo la diferenciación adipocitaria. (Lau et al. 1996)

En estudios animales, el exceso de nutrientes que conduce a hipertrofia del adipocito, se ha descrito como una situación de “estrés” del RE. Esta situación se refiere a una perturbación de la función de este organelo. Entre las manifestaciones de esta situación están los incrementos en las concentraciones de lactato y la producción de la proteína homóloga C/EBP (CHOP). En modelos de ratón, CHOP disminuye la producción de adiponectina e interfiere con el ARNm de CHOP que contrarresta este descenso de adiponectina. Estos estudios aportan conocimientos de cómo la disfunción intraorganelo puede transmitirse sistémicamente vía circulación de adipoquinas. Otra manifestación celular del

estrés del RE es “la respuesta de proteínas desplegadas” (UPR). Finalmente, si el RE y la homeostasis celular no son suficientemente restauradas para dirigir el exceso de proteínas anormales, UPR puede inducir apoptosis (muerte celular programada). Este estado de estrés de RE, que se caracteriza por el incremento de lactato, producción de CHOP y activación de UPR, también puede resultar en una liberación de AGL y mediadores de la inflamación. *(De Ferranti & Mozaffarian 2008)*

*Características principales de las citoquinas proinflamatorias y su intervención en la RI:*

**El TNF- $\alpha$** , identificada por Old en 1985, es una citoquina proinflamatoria producida por los macrófagos y otros tipos celulares, como los adipocitos, en respuesta a estímulos inflamatorios. *(Hotamisligil GS., et al. 1993)*. Los TG y AGL son inductores de la expresión de su mRNA. El TNF- $\alpha$  tiene dos tipos de receptores de membrana. El mRNA del receptor- 2 de TNF- $\alpha$  está sobre expresado en el tejido adiposo de sujetos obesos y esta expresión se correlaciona con el IMC y el índice de cintura cadera (ICC). *(Hotamisligil et al. 1997) (Fernández Real y cols. 1998)*

Es también un inhibidor de la diferenciación celular de los preadipocitos, que al estar aumentado en el adipocito hipertrófico se cree que tiene una función importante en la transformación de células del estroma vascular en adipocitos. *(Hostamisligil et al. 1995) (Hube & Hauner 1999)*

Ejerce importantes efectos tanto en el metabolismo de la glucosa como en la sensibilidad a la insulina. Sobre ésta es capaz de inducir la fosforilación del receptor de insulina (altera la fosforilación del ISR), lo cual inhibe la señalización de la insulina y produce una disminución de la expresión génica de los GLUT-4. *(Recasens et al. 2004) (De Ferranti & Mozaffarian 2008) (Vitale et al. 2013)*.

El TNF-  $\alpha$  participa en la fisiopatología de la HTA asociada a obesidad, demostrado por la disminución del mismo en un programa de ejercicio que consiguió una disminución de la HTA. *(Recasens et al. 2004)*

También se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular. Estimulado por el estrés del retículo endoplásmico (RE) y en respuesta a proteínas desplegadas

(URP), inhibe la actividad de la lipasa lipoprotéica e incrementa la lipólisis. Entre los humanos que pierden peso, la expresión de TNF- $\alpha$  en macrófagos disminuye y es inversamente proporcional a la actividad de la lipasa lipoprotéica (enzima que se encarga de la ruptura de TG y la VLDL circulantes), siendo responsable de la hipertrigliceridemia de la RI y de la obesidad. Se correlaciona con la glucosa en ayunas y la insulina de individuos obesos. También parece participar en la disfunción vascular relacionada con la adiposidad. En modelos animales el bloqueo de esta citoquina restauró la vasodilatación mediada por el endotelio. Este efecto del TNF- $\alpha$  en la función vascular puede referirse a su importancia como estimulante de ROS e inhibidor de la liberación de óxido nítrico. (*De Ferranti & Mozaffarian 2008*)

**La Leptina:** descubierta por Zhang en 1994 es una proteína de 167 aa que controla la expresión de diversos neuropéptidos implicados en la regulación de la ingesta y del gasto calórico. Se sabe que actúa a nivel del hipotálamo disminuyendo la ingesta (efecto anorexígeno) y aumentando el gasto calórico y la actividad física, al inhibir acciones mediadas por el neuropéptido Y, y estimulando la proopiomelanocortina y el factor liberador de corticotrofina, entre otros. Actúa sobre la oxidación lipídica y la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. Favorece el incremento de la Presión Arterial (PA), acción mediada por la tirotrópina, sobre todo en estados hiperleptinémicos de la mayor parte de los obesos. Tiene efecto angiogénico y de agregación plaquetaria, esta última aumentando la producción del PAI-1, favoreciendo así los procesos tromboembólicos.

La concentración de leptina circulante se correlaciona positivamente con la masa grasa y disminuye con la pérdida de peso en humanos; diversos estudios sobre la concentración de leptina circulante en obesos concluyen en que no existen diferencias significativas entre obesos sensibles y resistentes a insulina, de lo que se deduce que la circulación de leptina es un reflejo de la masa grasa.

Tiene propiedades inmunoactivas que acompañan su efecto anorexígeno pero que promueven consecuencias proinflamatorias.

Altera la fosforilación del receptor insulínico por lo que está involucrada en la RI del obeso, en el que los niveles de Leptina están aumentados con respecto al

grado de adiposidad y de hiperinsulinemia, por lo que se le atribuye el concepto de leptinoresistencia. (Guerrero-Millo 2002) (Baile et al. 2000) (Vitale et al. 2013)

La **interleukina 6 (IL-6)**, producida en diferentes tipos celulares como las células del sistema inmune, células endoteliales, fibroblastos, miocitos y tejido adiposo, interviene en la respuesta inflamatoria y de estrés. Un tercio de ella se produce en el tejido adiposo, y la grasa visceral sintetiza 3 veces más cantidad que la subcutánea, hecho que favorece la disminución de LPL encargada de la hidrólisis de los TG y quilomicrones en las membranas celulares para permitir la entrada a la célula de sus productos glicerol y AGL, y aumentar así la secreción hepática de TG. La IL-6 se relaciona con aumento del IMC y otras medidas de adiposidad corporal en varones y mujeres post-menopáusicas. Se relaciona directamente con la obesidad y la RI pudiendo predecir la aparición de DMT2. (Recasens et al. 2004). Altera la señalización en los hepatocitos al inhibir la autofosforilación del receptor de insulina, disminuye la activación del sustrato del receptor de insulina IRS-1 y del fosfatidilinositol 3-cinasa (PIK-3) contribuyendo a la RI en músculo y apoptosis de la célula  $\beta$  en páncreas. (<http://www.respyn.uanl.mx/ix/2/articulos/insulina1.htm>) Se relaciona con la aparición de dislipemia en sujetos con SM, que a su vez se asocia también con el aumento de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR). (Recasens et al. 2004)

Es un mediador inflamatorio y el TNF- $\alpha$  es capaz de aumentar su producción hasta 60 veces. La IL-6 estimula el sistema nervioso central y simpático pudiendo abocar a HTA. (Recasens et al. 2004)

**La proteína C Reactiva (PCR)**, es un reactante de fase aguda, estando aumentada en las afecciones que implican respuesta inflamatoria. Fue descrita en 1930 al observar que reaccionaba con el polisacárido C del *Streptococcus Pneumoniae*. Producida predominantemente por el hígado en respuesta a IL-6. Aunque alcanza concentraciones muy altas en situaciones de infecciones agudas y estados inflamatorios sistémicos, también puede tener elevaciones más modestas en situaciones crónicas, siendo de utilidad como marcador de inflamación de bajo grado, relativamente estable durante meses o años. El



exceso de adiposidad está asociado con el incremento sérico de IL-6 y PCR, y altas concentraciones se correlacionan con hipertrofia del adipocito. Las concentraciones de PCR son elevadas en pacientes con SM y el incremento es un factor de riesgo independiente para la DMT2 y ECV. También se ha observado una asociación entre la adiposidad y la PCR en niños de 10 a 11 años, sugiriendo que esta relación es uno de los pasos iniciales en el camino a la enfermedad crónica. *(De Ferranti & Mozaffarian 2008)*

El estudio IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) en 1008 individuos, de los cuales 1/3 tenían intolerancia a la glucosa, intentó demostrar la relación entre los marcadores inflamatorios y la sensibilidad de la insulina. *(Lynne et cols. 1995)*

En estudios realizados en 27939 mujeres sanas el aumento de la PCR frente al del LDL fue mejor predictor de desarrollo de eventos cardiovasculares. En el estudio Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI), todos los regímenes hormonales causaron aumento mantenido de la PCR. En el WHI (Women's Health Initiative), el mayor aumento de la PCR ocurrió en los primeros 12 meses y se asoció con infarto de miocardio. *(Pacheco-Romero 2010)*

**La Retinol Binding Protein - Proteína sérica fijadora de retinol (sRBP-4).** Fue identificada primero en su papel de enlazante y transportadora de retinol en el suero; es una proteína circulante de la familia de la lipocalina que está asociada a la adiposidad visceral y la RI. *(De Ferranti & Mozaffarian 2008)* Secretada por el hígado, donde se une a transtiretina, y los adipocitos. La transtiretina disminuye en una infección aguda y estrés, y la concentración de sRBP-4 es alta en estados de inflamación crónica de bajo grado.

Se correlaciona positivamente con el IMC y aumenta en la RI y disminuye en situaciones en las que la actividad física mejora la sensibilidad a la insulina. Obesos sensibles a insulina con menor IMC tenían menor concentración de sRBP-4. Hay estudios que comparan la concentración de sRBP-4 en mujeres delgadas, con sobrepeso y obesas, sin observar diferencias; una pérdida de peso del 5% altera los niveles séricos de esta proteína y disminuye a nivel del tejido adiposo. *(De Ferranti & Mozaffarian 2008) (Janke et al. 2006)*. En adultos japoneses con tolerancia a la glucosa anormal la concentración de sRBP-4 no se

correlaciona con el IMC, en cambio sí lo hace con bajas concentraciones de HDL y altas de TG, lo que hace sugerir su mayor correlación con las concentraciones anormales de lípidos que con la adiposidad per se. (*De Ferranti & Mozaffarian 2008*). Por otro lado estudios en niños han encontrado asociación entre sRBP-4 y la prevalencia de obesidad y SM, independiente de las concentraciones de retinol.

**La Resistina:** se produce principalmente por los macrófagos. Se relaciona con procesos inflamatorios y aterosclerosis.

**La Visfatina (NAMPT):** muy expresada en el tejido adiposo visceral. Sus niveles se correlacionan con la obesidad y por tanto con la inflamación.

**Por el contrario la adiponectina** descubierta en 1999, es la citoquina con mayor influencia positiva sobre la sensibilidad a la acción de la insulina, estimula la oxidación de los ácidos grasos, reduciendo su concentración intracelular, mejorando así la sensibilidad de la insulina. Favorece el desplazamiento de los GLUT-4 a la superficie del miocito e interactúa con el receptor de insulina, favoreciendo la captación de glucosa y la oxidación de AGL. Además inhibe las principales enzimas gluconeogénicas hepáticas, disminuyendo la liberación de glucosa por el hígado, efectos mediados por el aumento de la fosforilación del receptor de insulina. (*Argente y cols. 2006*) Tiene propiedades antiinflamatorias, previene la RI y la arteriosclerosis. Se acumula en las paredes de los vasos dañados inhibiendo la inducción por TNF-alfa de la adhesión de las células al endotelio arterial. Su concentración se asocia de forma inversa a la reactividad vascular. Las propiedades antiinflamatorias se relacionan con la propiedad para inhibir la proliferación de progenitores mielomonocíticos, inhibición de la fagocitosis y de la producción de TNF-  $\alpha$  de los macrófagos. (*Recasens et al 2004*)

La adiponectina es sensible a la insulina en músculo e hígado y, a diferencia de otras adipoquinas, su concentración en plasma se correlaciona inversamente con la adiposidad, en particular con la adiposidad visceral. (*Samocha-Bonet et al. 2012*)

Numerosos estudios han demostrado que cuando se trata de personas del mismo sexo y con adiposidad visceral similar, no hubo diferencias en la concentración de

adiponectina, en cambio la concentración era mayor en obesos sensibles a insulina que en los resistentes, así como en los que tenían una menor concentración de adiposidad visceral o, que la relación mujer/ hombre era más alta.

- Las quimioquinas secretadas por los adipocitos y células inmunes del tejido adiposo atraen a los monocitos y linfocitos T que agravan aún más el estado proinflamatorio asociado a la obesidad. Estudios transversales en humanos han reportado un aumento de infiltración de macrófagos en el tejido adiposo abdominal de obesos y prediabéticos en relación con individuos sanos.

La cantidad de macrófagos de la grasa visceral fue mayor que en la grasa subcutánea, y se redujo tras la cirugía bariátrica realizada a personas con obesidad mórbida. (*Samocha-Bonet et al. 2012*)

Los macrófagos del tejido adiposo de los individuos obesos se activan y expresan una serie de proteínas quimiotácticas, tales como, macrophage inflammatory protein (MIP)-1alfa, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) y macrophage 1 antigen (MAC-1), relacionados con los marcadores inflamatorios que juegan un papel en el desarrollo de la obesidad inducida por la RI. Los macrófagos de los adipocitos, y no estos últimos, son los que expresan el TNF-alfa y el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).

Recientes estudios demuestran que las células T juegan un importante papel en la generación del fenotipo inflamatorio del tejido adiposo. En el tejido adiposo de ratones a los que se les administró una dieta rica en grasas, disminuyeron las células T reguladoras CD4 (+) y los CD8 (+) efector aumentaron, dando lugar a la infiltración de macrófagos e inflamación del tejido adiposo de los roedores. La pérdida de células T CD4 (+) se asocia con RI en animales obesos. Estos datos refuerzan el concepto de que el tejido adiposo es un tejido complejo, que al activar su metabolismo segrega una variedad de moléculas de señalización que regulan el comportamiento alimenticio, el gasto energético, el metabolismo y la función inmune a través de vías autocrinas, paracrinas y endocrinas. (*Leahy & Pratley 2011*).

La quimioquina más estudiada en la obesidad y la DMT-2 es la **Proteína**

**Quimiotáctica de Monocitos (MCP-1)**, más expresada en tejido adiposo visceral que subcutáneo, que atrae a los monocitos y linfocitos T, siendo su concentración mayor en obesos y pacientes con DMT2 y disminuyendo su concentración, tras la cirugía bariátrica, en obesos mórbidos.

En una cohorte de hombres y mujeres con obesidad mórbida la concentración de MCP-1 en suero no fue menor en obesos con sensibilidad a la insulina, pero el número de CD68 (marcador de macrófagos) y los niveles de expresión del ARNm de macrófagos si eran más bajos en los obesos sensibles a insulina.

**Chemerin**, citoquina diferente estructuralmente a las quimioquinas también se secreta por el tejido adiposo, y atrae a los macrófagos y a las células dendríticas, habiéndose encontrado elevadas concentraciones en humanos obesos. Curiosamente la concentración de Chemerin es menor en obesos con sensibilidad a insulina y puede explicar la disminución del recuento de macrófagos en el estudio de muestras viscerales de obesos sensibles.

Cabe la hipótesis de que las concentraciones de citoquinas proinflamatorias en circulación es menor en obesos sensibles a insulina, lo que refleja un menor grado de inflamación. Este es el caso de la C Reactive Protein (PCR), molécula secretada por los hepatocitos, pero no para la Interleucina-6 (IL-6) secretada a partir del tejido tanto adiposo como hepático.

Todas las sustancias producidas y liberadas por el adipocito tienen una acción directa o indirecta sobre el endotelio vascular. Éste ha dejado de ser sólo una capa de recubrimiento y de aislante vascular para ser un órgano de múltiples y vitales funciones: modula el tono de la inflamación, es origen y blanco de hormonas, factores de crecimiento, sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadores, factores hemostáticos y especies radicales, liga componentes del complemento, expresa receptores de respuesta inmune, fagocita y destruye, por lo que constituye una superficie amplificadora sorprendente para la respuesta inflamatoria.

En el endotelio se desarrollan la mayoría de los eventos que dan origen a las complicaciones de la obesidad y a la RI: la agregación plaquetaria, la adhesividad, el depósito de lipoproteínas, la hiperreactividad vascular y el

crecimiento, así como la proliferación celular y la coagulabilidad, fenómenos directamente proporcionales a la sobreproducción de sustancias en un adipocito hiperplasiado y/o hipertrofiado.

La obesidad central se asocia con eventos aterotrombóticos como lo demuestran los niveles elevados del factor inhibidor del plasminógeno (o trombolisis) (PAI-1) en la grasa visceral respecto a la subcutánea, relacionando la obesidad central y el componente trombótico de los eventos cardiovasculares. (*Shimomura et al. 1996*)

La dislipemia del obeso tiene un perfil aterogénico porque las VLDL pueden atravesar la pared vascular y acumularse en la placa de ateroma, y al ser ricas en colesterol, liberan más colesterol por partícula a la pared; la disminución de las HDL y ApoA-1 significa menor cantidad de HDL involucradas en el reflujo desde la periferia, que es el primer paso en el transporte de colesterol y significa, además, que las HDL no pueden cumplir su función antiaterogénica y antioxidante en el endotelio; y las LDL pequeñas y densas son más aterogénicas que igual número de las LDL grandes (más ricas en colesterol), al penetrar más fácilmente la pared vascular y al ser también más fácil su oxidación (importante en el desarrollo de la placa de ateroma).

Si añadimos a todo esto el estado procoagulante favorecido por la obesidad y la RI explicaría el hecho de considerar a la obesidad FRCV. (*Recasens et al 2004*)

El conocer los mecanismos que conducen de obesidad a inflamación tendrá importantes implicaciones para reducir la morbilidad y mortalidad de la obesidad a través de prevenir su asociación con la inflamación. (*Samocha-Bonet et al. 2012*) (*Vitale et al. 2013*)

**El desequilibrio en la producción de adipoquinas pro y antiinflamatorias, que se observa en la disfunción del adipocito, se cree que es la fuerza impulsora del desarrollo de RI.**

Los agentes o factores proinflamatorios capaces de inhibir la acción de la insulina fueron descritos no sólo en el tejido adiposo, sino también en el páncreas e hígado del obeso.

Recientemente se ha demostrado cómo los niveles de PA se relacionan con la distribución del tejido adiposo, más estrechamente con la obesidad visceral que con la adiposidad total. Se considera que el peso y la distribución del tejido adiposo tienen efectos aditivos e independientes sobre la PA. Los mecanismos implicados en este proceso incluyen efectos hemodinámicos directos como: un aumento de gasto cardíaco debido a un aumento del volumen sanguíneo, e indirectos, que afectan a las resistencias periféricas.

El aumento del volumen sanguíneo se produce por un aumento de la retención de sodio debido esencialmente, a un incremento de la reabsorción tubular del mismo. En este proceso pueden participar diversos mecanismos como la activación del sistema nervioso simpático (SNS), el sistema renina-angiotensina y la compresión del riñón. Tanto el SNS como la angiotensina II (principal efector del sistema renina angiotensina) aumentan la reabsorción tubular mediante efectos hemodinámicos, así como efectos tubulares (aumento de la reabsorción de sodio en diferentes segmentos tubulares). Los mecanismos que participan en la activación de estos sistemas pueden ser diversos como la activación de barorreceptores, la hiperinsulinemia/RI y niveles elevados de leptina.

Así mismo la presión intrabdominal que produce el aumento de la grasa visceral puede comprimir el riñón y favorecer la retención de sodio y agua, a través de cambios en las fuerzas que determinan su reabsorción y en consecuencia aumentar el volumen circulante. La disposición ectópica de grasa dentro de la cápsula renal rígida aumenta también la presión intrarrenal dando lugar a la retención de sodio y agua.

Los sujetos obesos no sólo presentan alteraciones funcionales vasculares sino que la obesidad se asocia también a cambios estructurales de la pared vascular. Estas alteraciones estructurales en las arterias pequeñas y arteriolas, producen una disminución del diámetro de la luz que se asocia a un aumento de las resistencias periféricas y por tanto, participan en el incremento de los niveles de presión arterial. La disfunción endotelial, la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina angiotensina pueden participar en el desarrollo de estas alteraciones. (*Egido y cols. 2000*)

La RI y su subrogada hiperinsulinemia compensadora se han vinculado al mayor

riesgo de aterogénesis y enfermedad macrovascular en el SM pero no existe unanimidad sobre su papel patogénico o como simple “marcador de riesgo”. (*Ferrara et al. 1994*) (*Deprés et al. 1996*) (*Haffner 1999*) (*Ginsberg 2000*).

#### **4.- Mecanismos de compensación iniciales por la célula beta.**

Las células  $\beta$  dentro del páncreas, pertenecen a las células de los islotes de Langerhans, dónde sintetizan precursores, como la proinsulina a partir de la cual se libera la insulina, cuya misión, junto a otras hormonas, es mantener la homeostasis de la glucosa. En conjunto los islotes representan alrededor del 1% del peso de la glándula.

Las células  $\beta$  están en el interior del islote, rodeadas del resto de células que lo componen. Representan el 60- 70% del total de células de los islotes. La organización del aporte vascular permite llevar la sangre del núcleo a la periferia y se le conoce como BAD ( $\beta$ - $\alpha$ - $\delta$ ) por su forma centrífuga de aporte vascular. (*Fernández- Tresguerres et al. 4ª edición 2010*).

La célula  $\beta$  en un intento de compensar la demanda de insulina aumenta en número, proceso conocido como hiperplasia. Su mecanismo de producción no es muy bien conocido, aunque sí están relacionados con el intento de neutralizar el aumento de la glucemia en sangre produciendo más cantidad de insulina. Esto conduce a una serie de consecuencias nefastas para la célula  $\beta$ , incluyendo la desensibilización a la glucosa, el agotamiento de la célula y finalmente se pierde la capacidad para secretar insulina, llevando a un estado de glucotoxicidad con incremento local de estrés oxidativo e inflamación. (*Cuestas y Cols. 2011*) (*Cuestas y cols. 2013*) (*Fernández-Tresguerres y cols. 2013*).

La desensibilización es un concepto farmacológico que implica una respuesta celular para protegerse de la estimulación excesiva. Desafíos repetidos por altas concentraciones de glucosa conducen rápidamente a la disminución de la secreción de insulina, en respuesta a la glucosa pero no a otros agentes. Sin embargo, tras el cese de la estimulación de la glucosa, esta refractariedad a la estimulación de glucosa, eventualmente se recupera, y las células  $\beta$  vuelven a

responder normalmente a la glucosa. Sin embargo, la exposición más prolongada a la alta concentración de glucosa conduce **al agotamiento de la célula  $\beta$** . Este estado es generalmente descrito como el agotamiento de las reservas de insulina, debido a la estimulación prolongada de la secreción de insulina sin un aumento compensatorio suficiente en la síntesis de la misma. En este caso, es probable que los gránulos de insulina en el aparato de Golgi se agoten. Sin embargo, los períodos de reposo prolongados en condiciones de niveles normales de glucosa permiten a la célula  $\beta$  recuperarse y una vez más, responder normalmente a la estimulación de glucosa. En el extremo de este espectro está la toxicidad de la glucosa (glucotoxicidad). Esta expresión implica una situación toxicológica en la que la célula  $\beta$  es bombardeada con niveles excesivos de moléculas de glucosa durante un período prolongado de tiempo. En este estado los mecanismos importantes como la regulación de la glucosa, la secreción de la insulina y su síntesis, se trastornan. La célula  $\beta$  casi se apaga, y la secreción de insulina está muy comprometida porque existe lesión endocrina pancreática, (*Fernández- Tresguerres et al 2013*) especialmente postprandial. Los estudios moleculares demostraron que una amplia exposición a altas concentraciones de glucosa hace que la célula  $\beta$  sea incapaz de producir ARNm de insulina, como consecuencia de la pérdida de dos factores de transcripción de genes críticos de insulina, la proteína A fibrosarcoma musculoaponeurótica (MAFA) y la pancreático duodenal homeobox-1 (PDX-1). La pérdida de MAFA implica un defecto post-traslacional mientras que la pérdida de PDX-1 implica un defecto post-transcripcional en la síntesis. Que estas pérdidas en MAFA y PDX-1 puede ser devastador ha sido confirmado por los experimentos in vitro usando línea de células que muestran que la mutación de los sitios de unión de ADN de cualquiera de los factores **conduce a disminuciones marcadas en la actividad de la insulina** y, además, **la reconstitución de células glucotóxicas** con MAFA y PDX-1, **normalizan la actividad de la insulina** y mejoran la expresión defectuosa del gen de insulina. Sin embargo, incluso después de estas lesiones graves, la **célula  $\beta$  todavía no ha muerto**. El uso extendido de cultivos de una línea de células  $\beta$  ha demostrado que, durante un período finito de tiempo, las células afectadas por la glucotoxicidad vuelven a las condiciones fisiológicas de la glucosa, lo que permite a las células sanar y restaurar los niveles de MAFA y PDX-1. Esto corrige los defectos en la expresión del gen de insulina, el contenido



de insulina y la secreción de insulina inducida por la glucosa. (*Robertson 2009*).

Un mecanismo alternativo para la compensación del fracaso de las células  $\beta$  es la secreción inadecuada de insulina, no relacionada con cambios en la masa de células  $\beta$ . Se ha discutido que el principal defecto de las células  $\beta$  con intolerancia temprana a la glucosa son las anormalidades en la secreción de insulina, siendo el más conocido la ausencia de secreción en la primera fase.

La secreción de insulina por el páncreas es pulsátil (oscilaciones cada 11 a 14 minutos), tiempo necesario para regular la producción normal de glucosa hepática. En cambio cuando se trata de personas no diabéticas, familiares de primer grado de personas con DMT2, las oscilaciones pulsátiles en la secreción de insulina casi desaparecen. (*Leahy & Pratley 2011*)

Aunque la célula se repone al inicio, la secreción de insulina va disminuyendo progresivamente.

El trasplante de islotes pancreáticos humanos aislados en ratones atímicos desnudos Nudes (homocigotas para el gen *Nude* un/un, son ratones inmunocomprometidos), hiperglucémicos, provoca un fallo de las células  $\beta$  en la respuesta a la estimulación de glucosa durante la perfusión del injerto. Los ratones receptores que se hicieron hiperglucémicos durante 4 semanas y luego regresaron a la normoglucemia durante dos semanas, restablecieron los reservorios de insulina pero retuvieron secreciones de insulina, inducida por glucosa, anormalmente bajas.

Del mismo modo, la exposición a concentraciones de glucosa suprafisiológicas puede causar con el tiempo, daño irreversible de las células  $\beta$  y, dependiente de la concentración de glucosa mantenida. (*Robertson 2009*)

La glucotoxicidad permite que la célula  $\beta$  cambie su fenotipo por cambios en los genes y en la expresión de proteínas como la del transportador GLUT2, la glicerol fosfato deshidrogenasa y la piruvato descarboxilasa, que normalmente mantienen el grado de especialización de las células  $\beta$ . Así mismo, al haber glucotoxicidad y lipotoxicidad, los genes que se mantenían suprimidos por parte de la célula  $\beta$  comienzan a sintetizar compuestos como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), fructosa 1,6-bisfosfatasa y lactato deshidrogenasa, que participan en la

gluconeogénesis y en la producción de lactato, llevando a la célula a un estado oxidativo. Estos procesos estimulan la activación de genes apoptóticos y proapoptóticos, acompañado con un incremento en la expresión de c-myc y de la activación del factor nuclear (NF)  $\kappa$ B. (Olvera-Granados et al. 2008)

### **5.- Incapacidad de secreción compensadora de la célula $\beta$ . Efecto del estrés oxidativo. Hiperglucemia.**

Probablemente la disminución progresiva de la masa de células  $\beta$  explica, en parte o totalmente, el empeoramiento de la función de la célula  $\beta$ . Se han propuesto muchos mecanismos para la alteración de la célula  $\beta$ . En general se espera que la pérdida progresiva de la función de la célula  $\beta$  en la DMT2 sea multifactorial y el resultado de varias anomalías.

En el metaanálisis realizado en 2008 por Zeggini E y cols. se cree que la insuficiente capacidad de compensación de la célula  $\beta$  es debida a un número inadecuado de células  $\beta$ , porque muchos de los genes identificados actúan sobre las vías de señalización que afectan al desarrollo, proliferación o supervivencia de las células  $\beta$ . También son importantes los estudios que cuantifican el número de células  $\beta$  en el páncreas de cadáveres humanos, obtenidos por autopsias, en los que se observó una reducción del 40% del volumen en sujetos prediabéticos (alteración de la glucosa en ayunas) frente a los no diabéticos con peso igualado.

Rahier et al. miden la masa de células  $\beta$  en europeos no diabéticos, a través de un amplio rango de IMC, y encontraron un alto nivel de variabilidad (3-4 veces) en cualquier IMC, alimentando las especulaciones de que aquellos en los que el rango es más bajo tienen un mayor riesgo de diabetes.

Hay estudios en animales que apoyan estas teorías. Así por ejemplo tras realizar una pancreatectomía del 60% a una rata normal es capaz de mantener la normoglucemia por tiempo indefinido, mediante la regeneración parcial de las células  $\beta$  e hiperfunción de las restantes.

Cuando se las sometía a dieta rica en azúcar, si no estaban

pancreatectomizadas, no se les causaba obesidad, ni hiperinsulinemia ni otra disfunción metabólica. En cambio cuando se les había pancreatectomizado desarrollaban hiperglucemia y función deteriorada de las células  $\beta$ .

Mientras que en ratas delgadas la pancreatectomía no tuvo ningún impacto, cuando se realizó a ratas obesas y con RI, se produjo DMT2 e insuficiencia de las células  $\beta$  en la primera semana. Estos resultados se pueden transferir a humanos cuando se trataba de donantes sanos que habían dado la mitad de su páncreas a familiares con DMT2 y desarrollaban intolerancia a la glucosa y DMT2. De esto se deduce que **cuando la masa de células  $\beta$  es menor de lo normal pueden desarrollar diabetes**. Estos estudios demuestran que factores medioambientales, genéticos y nutricionales influyen en la capacidad de desarrollar DMT2 cuando la masa de células  $\beta$  se reduce. (*Leahy & Pratley 2011*)

Entre los mecanismos propuestos para la incapacidad compensadora de la célula beta están:

**a) las placas de amiloide**, que se encuentran con frecuencia en los islotes de las células  $\beta$  de las personas con DMT2, junto con una distorsión y reducción del tamaño de la célula  $\beta$ ;

**b) el estrés del retículo endoplásmico (RE)**, que se refiere a un defecto en el manejo y embalaje de proteínas recién formadas por el RE. Estas proteínas se acumulan y dan como resultado la inflamación y apoptosis celular. Las células  $\beta$  se cree que son particularmente vulnerables a causa de las grandes oscilaciones en la producción y secreción de insulina que se producen en la vida cotidiana, y también por los estudios in vitro que muestran un estrés acelerado en el RE relacionado con AG, citoquinas y fibrillas de proteína amiloide asociada a islotes (polipéptido asociado a islote-IAPP). Son múltiples las pruebas que se utilizan para apoyar esto, como causa de la apoptosis de la célula  $\beta$  en la DMT2. Seres humanos con mutaciones raras en la proinsulina desarrollaron diabetes neonatal, presumiblemente por el mismo mecanismo de aumento de la apoptosis y el estrés del RE de las células  $\beta$ . También se incubaron islotes aislados de las personas con DMT2 con altas concentraciones de glucosa durante 24h y desarrollaron marcadores de estrés del RE, efecto que no ocurrió con islotes de no diabéticos;

**c) exceso de nutrientes: estrés oxidativo y glucolipotoxicidad.** El exceso de radicales libres está relacionado con el metabolismo mitocondrial con niveles elevados de glucosa, que tiene como resultado la muerte o disfunción celular. Se piensa que los islotes de células  $\beta$  son particularmente vulnerables debido a una alta tasa metabólica y bajo nivel de antioxidantes intrínsecos. Por estudios in vitro junto a otros estudios combinados (lipotoxicidad o glucotoxicidad), se ha demostrado que la combinación de AGL y el alto contenido de glucosa exacerban el estrés oxidativo de la célula  $\beta$ .

Aunque son los estudios en animales los que más fuertemente apoyan las teorías del estrés oxidativo sobre la apoptosis de la célula  $\beta$ , hay estudios en seres humanos que muestran un aumento de marcadores de estrés oxidativo de células  $\beta$  en relación con una disminución de la masa de las células  $\beta$ . Estudios más recientes, *Del Guerra et al. 2005*, se centraron en la disfunción de la célula  $\beta$  basándose en el defecto de la secreción de insulina estimulada por la glucosa, que mejoró después de 24h de la administración de glutatión. En cuanto a la lipotoxicidad no está claro cuál es su influencia sobre la disfunción de la célula  $\beta$  ya que son muchas las causas que se le atribuyen pero, no hay nada claro en humanos. (*Leahy & Pratley 2011*) Sí sabemos que los productos derivados de la peroxidación lipídica pueden interactuar con el ADN y son potencialmente mutágenos. Los epóxidos formados pueden reaccionar de manera espontánea con centros nucleofílicos en la célula, o unirse a los ácidos nucleicos (ADN y ARN). El resultado de esta reacción puede dar lugar a citotoxicidad, alergia, mutagénesis o carcinogénesis, dependiendo de las propiedades del epóxido en cuestión; (*Escalante-Gómez et al. 2009*) los productos de degradación resultantes de la peroxidación lipídica, principalmente aldehídos (malondialdehído, 4-hidroxinonenal, hexanal y acroleína) afectan negativamente a las proteínas implicadas en la regulación del equilibrio celular de iones, la homeostasis energética, la proliferación celular, la estructura del citoesqueleto y la neurotransmisión. Todos estos efectos pueden comprometer la función celular y dar lugar a la muerte celular. (*Vitale et al. 2013*)

**d) toxicidad de la glucosa.** Los niveles elevados de glucosa se sabe que tienen efecto negativo sobre la secreción de insulina. En principio hubo estudios que mostraron una mejora de la función de la célula  $\beta$  tras un control intensivo de la

glucemia en personas con DMT2. Los niveles elevados de glucosa aumentan la muerte de la célula  $\beta$ . La alteración en el patrón de la expresión transcripcional de genes de la célula  $\beta$  se relaciona con la hiperglucemia crónica, denominada desdiferenciación de la célula  $\beta$ ;

**e) el agotamiento de la célula  $\beta$**  implica un efecto indirecto de la hiperglucemia sobre la célula  $\beta$ , debido a la hipersecreción de insulina compensatoria, que agota una sustancia o metabolito requerido para el mantenimiento de los niveles normales de producción de insulina. La hipersecreción de insulina precede a la RI en los seres humanos obesos no diabéticos jóvenes, y un nivel elevado de insulina en ayunas, independiente de la RI, demostró ser un factor de riesgo importante para DMT2 en los indios Pima. Si el mecanismo patogénico es la toxicidad de la glucosa, tanto la secreción de insulina como la glucemia empeorarán, en cambio el agotamiento de la célula  $\beta$  mejorará, independientemente del nivel de glucosa (demostrado tanto en animales como en humanos). Una hipersecreción de insulina temprana agota fácilmente las reservas de los gránulos de insulina, reduciendo así las respuestas secretoras de insulina;

**f) Inflamación de los islotes.** Una de las nuevas ideas es que la inflamación crónica de bajo grado de las células  $\beta$  provoca disfunción secretora de insulina y, apoptosis de las primeras, en DMT2. Esta idea ha evolucionado después de varios descubrimientos recientes realizados en islotes de animales y seres humanos con DMT2, al contener infiltrados de macrófagos y también expresar citoquinas en los islotes y a nivel ductal (más prominente la IL-1  $\beta$ ) cuando se las expone a hiperglucemia o al estrés metabólico, como los AGL o la IAPP. Esto se deduce porque estas citoquinas intrínsecas y extrínsecas invaden el sistema inmune de las células  $\beta$  activando la inflamación y resultando la producción de especies reactivas de oxígeno y consecuentemente disfunción de la célula  $\beta$  y la muerte. Pero aunque son varios los estudios que apoyan esta teoría, la evidencia más citada son ensayos con antagonistas o anticuerpos que bloquean la IL-1  $\beta$ , tanto en animales como en seres humanos con DMT2, mejorando la función de la célula  $\beta$  y la glicemia. (Leahy & Pratley 2011) Las moléculas proinflamatorias tales como el TNF- $\alpha$  se sabe que tiene efectos directos sobre la sensibilidad a la insulina, ya que son capaces de inducir la fosforilación del receptor de insulina, lo cual inhibe la señalización de la misma. (Vitale et al. 2013)

Una vez que las células  $\beta$  pierden la capacidad para regenerarse, al permanecer en un medio glucotóxico, comienzan a hipertrofiarse como mecanismo compensatorio a la resistencia a la insulina. Existe una infiltración de los islotes pancreáticos por células mononucleares del sistema inmune, en su mayoría por macrófagos y linfocitos T. Las citoquinas liberadas como la IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y del IFN- $\gamma$  pueden actuar de manera individual o en combinación, al menos en células  $\beta$  *in vitro* de roedores y en humanos. Esta destrucción inducida por citoquinas puede estar mediada por los intermediarios de las especies reactivas de oxígeno (ERO) como el anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y radical hidroxilo ( $HO^\cdot$ ), y por parte de las especies reactivas de nitrógeno (ERN) se encuentra el óxido nítrico (NO). Este último actúa como mediador en el efecto destructivo por parte de las citoquinas hacia las células  $\beta$  humanas y donde también participan las ERO por peroxidación lipídica y de aldehído, mediado también por citoquinas.

La peroxidación lipídica es un mecanismo en el cual se produce toxicidad por parte de los radicales libres a los organelos y a las enzimas unidas a membranas, y la medición de MDA (malondialdehído), producto final de la peroxidación lipídica, ha sido ampliamente usado para detectar lesión celular por radicales libres, teniendo en cuenta que la combinación de las tres citoquinas (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  y del IFN- $\gamma$ ) inducen el aumento de MDA en islotes pancreáticos de ratas. (Olvera-Granados *et al.* 2008)

El apoyo más fuerte sobre el estrés oxidativo, como mecanismo de la apoptosis sobre la célula  $\beta$ , es el estudio realizado en animales diabéticos. Demostrado por la mejora de la masa y función de la célula  $\beta$ , acompañado de reversión de la diabetes en ratones db/db que presentaban una sobreexpresión de la glutatión peroxidada (GPx) en sus células  $\beta$ .

Estudios *in Vitro* han demostrado que la suma de AGL con alto contenido de glucosa exacerba el estrés oxidativo de la célula  $\beta$ , aunque se han propuesto la combinación de otros mecanismos (lipotoxicidad y glucolipotoxicidad).

Otros estudios en animales sugieren que la lipotoxicidad y glucotoxicidad reducen la masa de células  $\beta$  pancreáticas, proceso en el que interviene, al menos en parte, el estrés de RE no compensado en la célula  $\beta$ , llevando a la apoptosis, y

contribuyendo a la homeostasis anormal de glucosa-insulina. Y en las células de los islotes el estrés del RE y la activación de cinasa N-terminal de c-Jun (JNK) disminuyen la producción de insulina y la sensibilidad de la misma en las células beta. (*De Ferranti & Mozaffarian 2008*)

Las células de los islotes se ven dañadas por la hiperglucemia, al tener pobres mecanismos de defensas contra el estrés oxidativo. En comparación con otros tipos de células de mamíferos, las células  $\beta$  contienen sólo niveles modestos de superóxido dismutasas (SOD) y virtualmente ninguna catalasa (CAT) o GPx. El significado de este peculiar conjunto de circunstancias no es claro. Una posibilidad es que la célula  $\beta$  se ha creado para sobrevivir en un ambiente con peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) mayor que la mayoría de las células, porque forma SOD, forma también superóxido ( $O_2^-$ ) y no hay medios dentro de la célula  $\beta$  para catabolizar  $H_2O_2$ . La sobreexpresión adenoviral de la GPx en islotes aislados evita que la función de la célula  $\beta$  quede comprometida a causa de los altos niveles de ROS que se forman en respuesta a concentraciones elevadas de glucosa. Los efectos adversos del estrés oxidativo también se pueden evitar o prevenir con el potente antioxidante N-acetilcisteína (NAC). El mecanismo de protección es con gran probabilidad el mayor contenido de glutatión endógeno porque NAC contiene cisteína, limitante de la tasa de aminoácidos para la síntesis de glutatión. Además, los efectos favorables de la NAC pueden ser bloqueados por butionina sulfoximina, un fármaco que interfiere con la síntesis de glutatión. También se ha demostrado que los niveles excesivos de D-gliceraldehído generan ROS e inhiben la secreción de insulina, efectos que se previenen o impiden por NAC y mejoran con ácido koningic, un fármaco que inhibe el catabolismo de gliceraldehído. Estos estudios refuerzan el concepto de que la mejor protección antioxidante de la célula  $\beta$  es la protección de ROS generadas a través de diferentes fuentes.

Estudios que tratan a las líneas celulares y modelos animales con DMT2 mediante antioxidantes exógenos y experimentos que sobreexpresan las enzimas antioxidantes endógenas, han demostrado que el aumento de mecanismos de defensa antioxidantes intrínsecos mejoran el daño de la célula  $\beta$  causado por la prolongada exposición a concentraciones suprafisiológicas de glucosa. Ejemplos son la NAC y la aminoguanidina, que mejoran el desarrollo de la

hiperglucemia en ratas diabéticas Zucker obesas y ratones db / db, ambos deficientes de leptina, receptor de modelos de roedores de DMT2 que son propensos a la obesidad. El Tempol, que es un inhibidor de ROS, también se ha utilizado para prevenir el aumento de anion superóxido total y mitocondrial y, la disfunción de las células  $\beta$  en ratas Wistar, inducida por la exposición prolongada a la glucosa. (Robertson 2009) Esto se explica porque una exposición a elevadas concentraciones de glucosa produce un aumento de ROS que activa las primeras barreras antioxidantes de las células, entre las que se encuentran la SOD y la CAT. Pero cuando la exposición a altas concentraciones de glucosa es mantenida en el tiempo, la situación cambia, debido a que la hiperglicemia crónica mantiene también el estrés oxidativo crónico, que pudiera llevar al agotamiento de estas enzimas, que se encontrarán completamente saturadas. Además el persistente incremento de ROS, puede ser capaz de dañar múltiples moléculas de importancia biológica, entre las que pueden encontrarse el ADN celular y las enzimas SOD y CAT.

Con la senescencia normal tiene lugar un declinar de las defensas antioxidantes en sangre y órganos animales y humanos. La actividad de las enzimas antioxidantes también disminuye. (González et cols. 2013)

Una exposición a corto plazo a bajas concentraciones de  $H_2O_2$  derivadas del metabolismo de la glucosa resulta beneficioso para obtener la insulina necesaria, pero la producción crónica de ROS y los niveles de ROS por encima de un umbral crítico podría llevar a la disfunción y/o muerte de la célula  $\beta$ , así como a la reducción de la secreción de insulina. Ello se ve favorecido por la gran sensibilidad de la célula  $\beta$  al estrés oxidativo debido a la baja capacidad de defensa antioxidante. La disfunción mitocondrial es un contribuyente fundamental para el fracaso de la función de las células, a través de la activación de proteínas transportadoras de la membrana mitocondrial.

El estrés oxidativo crónico causa peroxidación de la cardiolipina en la membrana mitocondrial, que a su vez provoca liberación del citocromo C al citosol y la caspasa 3, para ser activado, lo que induce a la apoptosis de la célula  $\beta$ . La producción de ROS también puede conducir a lesión de la célula  $\beta$  a través de la destrucción de los lípidos de la membrana celular y la escisión de ADN. Estos



procesos nocivos se ven exacerbados en el envejecimiento, no sólo por la producción acelerada de ROS, sino también por una disminución de la actividad proliferativa y una mayor sensibilidad a la glucosa inducida por la apoptosis de las células  $\beta$ .

El estrés oxidativo crónico también contribuye al aumento de la RI, actuando a nivel de la cascada de señalización de la insulina a través de varios mecanismos: inducción de la serina/treonina, fosforilación de sustrato receptor de insulina, perturbando la redistribución de los componentes de señalización de insulina, disminución de la transcripción de GLUT4 y perjudicando la actividad mitocondrial. (*Vitale et al. 2013*)

## **6.- La menopausia**

### **Hormonas sexuales**

Las hormonas sexuales femeninas producidas en el ovario son fundamentalmente los estrógenos y la progesterona, aunque también se producen, en pequeñas cantidades, otras hormonas esteroideas como la estrona, androstendiona, testosterona, 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, y varias hormonas no esteroideas, como la inhibina, la relaxina y otros factores locales.

La formación del ovario se completa hacia el sexto mes de desarrollo intraruterino, pero ya entre la octava y décima semana tiene capacidad para producir pequeñas cantidades de estrógenos, siendo independiente de las gonadotropinas hipofisarias.

Los esteroides sexuales derivan del colesterol que se obtiene a partir de tres fuentes principales: el colesterol que circula en la sangre como lipoproteínas, el que se sintetiza de novo dentro del ovario a partir de la acetilcoenzima A, y el que se libera de los ésteres del colesterol almacenados en las gotas lipídicas. La principal fuente de colesterol utilizado por el ovario deriva de la captación de lipoproteínas de baja densidad o LDL.

La síntesis de estrógenos tiene lugar gracias a la intervención de varias enzimas que catalizan la conversión de colesterol a pregnenolona, de pregnenolona a

progesterona, de pregnenolona a andrógenos y, el último, de los andrógenos a estrógenos.

Los estrógenos naturales son compuestos de 18 átomos de carbono con la presencia de un anillo A aromatizado con un grupo hidroxilo en el carbono 3 y un grupo hidroxilo adicional o cetónico. El más importante y potente es **el 17- $\beta$ -estradiol**.

Los valores del estradiol en plasma a lo largo del ciclo van desde 30 pg/ml en la fase folicular temprana hasta 300 pg/ml en la fase periovulatoria, disminuye marcadamente a los 2-3 días de la ovulación para volver a aumentar hasta 200 pg/ml durante la fase lútea.

En el plasma, el estradiol circula unido en un 40% a la SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales) que es la misma proteína transportadora que utiliza la testosterona y la 5 $\alpha$  dihidrotestosterona, aunque con menos afinidad que éstas últimas. El 58% del estradiol se une a la albúmina y entre el 2 y el 3 % circula libre y, por tanto en forma biológicamente activa.

La estrona es otro de los estrógenos destacado, sin función destacada durante el ciclo menstrual, pero es el estrógeno dominante durante la menopausia. Procede fundamentalmente de la conversión periférica en el tejido celular subcutáneo de la androstendiona producida en las células teca-ováricas, o de forma más importante en las glándulas suprarrenales o, del propio estradiol.

Actúan sobre diversos tejidos por mediación de receptores nucleares estrogénicos específicos. Estos receptores estrogénicos (ER) son de dos tipos: ER $\alpha$  y ER $\beta$ , distribuidos por múltiples tejidos del organismo. La fosforilación del mismo es capaz de activarlo de forma independiente de los estrógenos. Él mismo puede modular la actividad de otros factores de transcripción, como el NF $\kappa$ B (factor nuclear Kappa B).

Aunque los ER actúan como factores de transcripción, los estrógenos han demostrado tener otras vías alternativas de acción que mediarían efectos rápidos. A ello se debe que los estrógenos pueden regular canales iónicos y otros receptores de membrana y que explicarían algunas de las acciones que ejercen sobre el sistema vascular, el páncreas endocrino, el útero, el hueso y otros

órganos.

Las acciones biológicas de los estrógenos son muy diversas.

Es la ausencia simple de los andrógenos la que determina la diferenciación genital femenina. La ausencia de testosterona, determina el mantenimiento de los genitales externos femeninos con un crecimiento limitado del tubérculo genital, lo que da lugar a la formación del clítoris; mientras que el desarrollo de los pliegues y protuberancias genitales originarán los labios menores y mayores, respectivamente.

Hasta el cuarto mes de gestación el SNC del feto permanece sexualmente indiferenciado, comenzando a diferenciarse a partir de aquí como cerebro femenino debido a la ausencia de testosterona. También intervienen en la diferenciación de las células granulosas. En estudios en roedores se ha demostrado también la diferenciación sexual en sentido femenino de las neuronas hipotalámicas KiSS1 del núcleo anteroventral periventricular (AVPV) por la ausencia de andrógenos que, tras la llegada de la pubertad, median el feedback positivo estrógenos/LH, responsable del pico preovulatorio de la LH (hormona luteinizante) y la ovulación, y que permitiría una capacidad reproductora discontinua durante el período fértil en el sexo femenino, en clara diferencia con lo que ocurre en los varones.

A partir de la pubertad estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos, induciendo al crecimiento mamario, la distribución característica de la grasa corporal predominantemente de muslos y caderas, así como el desarrollo de genitales internos y externos.

En el útero se produce proliferación del endometrio con modificación en la forma y característica de sus células a nivel vaginal y de cuello uterino. La secreción mucosa se torna filante y aumenta en cantidad con el fin de facilitar el paso de los espermatozoides a través del moco cervical. El músculo uterino aumenta sus contracciones espontáneas, incrementando así la excitabilidad a la oxitocina.

También aumenta el tamaño de las trompas.

Sobre las mamas estimula la proliferación de los conductos galactóforos.

Modula la secreción de Hormona Liberadora de Gonadotropina (**GnRH o LHRH**) y dopamina, actuando con un feed back negativo sobre las neuronas Kiss del hipotálamo que a su vez mandan kisspeptinas a las neuronas productoras de GnRH a través de los receptores GPR 54 disminuyendo así la secreción de gonadotropinas (FSH, hormona folículo estimulante, y LH) y estimulando la producción de prolactina. Estimula la aparición de receptores para FSH en el folículo y hace que la hipófisis sea más sensible a su hormona estimulante hipotalámica LHRH.

Regulan el crecimiento de los huesos largos, pero cierran los cartílagos de conjunción por lo que a la larga detienen el crecimiento. También estimulan el anabolismo y actúan sobre los huesos facilitando su mineralización. A nivel vascular pueden modular o alterar los flujos iónicos, los receptores y la capacidad de proliferación de las células del músculo liso vascular; modulan la liberación de factores vasoactivos derivados del endotelio. Sobre los lípidos reducen los niveles plasmáticos de LDL e incrementan las HDL. También disminuyen la LPL.

Durante la pubertad, la distribución característica de la grasa corporal, predominantemente alrededor de las caderas y muslos, es inducida por los estrógenos, frente a la distribución característica masculina que es sobre todo abdominal. En cambio en la menopausia, gracias a la ausencia de estrógenos, hay un incremento y redistribución de la masa adiposa corporal, que presenta una distribución central o abdominal, típicamente masculina. Todos estos cambios pueden ser independientes del proceso de envejecimiento.

Además de los estrógenos existen otros compuestos no esteroideos que pueden producir efectos estrogénicos selectivos, dependiendo del tipo celular en el que actúan. Se trata de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) con efectos antiestrogénicos, útiles a nivel farmacológico y clínico, junto a acciones estrogénicas benéficas en otros tejidos como vasos sanguíneos y huesos.

**La progesterona**, esteroide de 21 átomos de carbono procede de la pregnenolona. Sus concentraciones varían desde 0,5 ng/ml hasta 20 ng/ml. Circula unida a CBG (proteína transportadora de cortisol).

Se secreta por el cuerpo lúteo durante la segunda parte del ciclo menstrual. Presenta receptores principalmente en el útero, endometrio y mama. Actúa sobre un endometrio ya preparado por el estradiol durante la primera fase del ciclo (fase proliferativa) a fin de prepararlo para la nidación y el embarazo, induciendo la aparición de un endometrio secretor y desarrollando en el mismo glándulas endometriales que producen una secreción rica en carbohidratos.

Al contrario que el estradiol, disminuye la amplitud y frecuencia de las contracciones uterinas y reduce su sensibilidad al estímulo contráctil de la oxitocina. Disminuye la secreción de moco cervical y la hace más espesa y viscosa, con lo que impide la entrada de los espermatozoides en el útero.

Disminuye la frecuencia de la pulsatilidad de la LH, sin afectar a la FSH.

La progesterona y sus metabolitos tienen acción termogénica incrementando la temperatura corporal, hecho que es utilizado en clínica como índice de que ha ocurrido la ovulación.

### **Regulación de la función ovárica**

Durante el período embrionario se diferencian las neuronas hipotalámicas productoras de GnRH, los gonadotropos hipofisarios productores de LH y FSH y las gónadas. Las gónadas estimuladas por la gonadotropina coriónica humana (hCG) de origen placentario culminan en la diferenciación de las células germinales en espermatogonias y oocitos primarios, así como en la producción de una pequeña cantidad de hormonas esteroideas y protéicas. Durante este período también se establecen las relaciones entre el hipotálamo, la hipófisis y las gónadas. En la diferenciación de las células germinales primordiales (CGP) interviene la expresión del gen FOXL2, que codifica la síntesis de una proteína que actúa como factor de transcripción y por otro lado el ambiente esteroideo, quien parece desempeñar una importante función.

Desde el nacimiento hasta la pubertad suceden una serie de cambios, en la edad infantil (desde el nacimiento hasta los 5-7 años) relacionados con una intensa inhibición del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, lo que se traduce en una

disminución de los niveles circulantes de gonadotropinas y esteroides sexuales y que se acentúa en el período juvenil, desde los 5-7 años hasta el inicio de la pubertad.

La regulación de la ovulación la llevan a cabo las hormonas gonadotrópicas hipofisarias como la LH, la FSH, la prolactina y la hCG.

Tanto la LH como la FSH se producen en la misma célula y en condiciones normales presentan una secreción pulsátil en la mujer, aunque difieren según la fase ovulatoria y también según la etapa reproductiva de la mujer, con dependencia directa de la secreción de un decapeptido hipotalámico, el LHRH también llamado GnRH que necesita para ejercer su acción biológica secretarse de forma pulsátil. Además de su secreción también pulsátil, ambas gonadotropinas presentan un perfil mensual con un pico ovulatorio en mitad del ciclo.

La **FSH** es una hormona glucoproteica constituida por una subunidad  $\alpha$  y otra  $\beta$ . La primera es similar para la LH y la hormona estimulante del tiroides (TSH) y están todas ellas codificadas por el mismo gen, en cambio las cadenas  $\beta$  de estas hormonas presentan un bajo grado de homología, las codifican diferentes genes, y son las que confieren especificidad biológica. Las acciones fisiológicas de la FSH son distintas en los géneros masculino y femenino. En la mujer su principal efecto es estimular el crecimiento folicular y la síntesis de estradiol, a expensas de la androstendiona sintetizada en las células locales con el estímulo de la LH y la síntesis de inhibina. Al inicio la FSH interviene en el reclutamiento folicular, crecimiento folicular y desarrollo del folículo dominante, donde los niveles aumentados de estradiol determinan el incremento de sus receptores para la FSH. A su vez otros folículos se atresian en presencia de niveles cada vez más bajos de FSH por el feedback negativo de los estrógenos, en conjunto con la inhibina, sobre la FSH.

También estimula el crecimiento tiroideo y en el hombre la espermatogénesis.

La **LH**, también con dos cadenas  $\alpha$  (homóloga) y  $\beta$  (específica), en la mujer su principal efecto es la estimulación de la ovulación y la formación del cuerpo lúteo, además de inducir la síntesis de estrógenos y progesterona por éste. Es

necesaria para la síntesis de androstendiona que pasará después a las células de la granulosa (que carecen de las enzimas necesarias para transformar progesterona en androstendiona) para experimentar en éstas un proceso de aromatización.

En el varón estimula la síntesis de testosterona.

La FSH disminuye a medida que avanza el ciclo menstrual y maduran los folículos, en cambio en la LH no se da este fenómeno de manera tan marcada.

En el período puberal alrededor de los 12 años en las niñas, hay una serie de acontecimientos, cuyo primer signo es el aumento de la tasa de crecimiento corporal, debido al incremento de los niveles de IGF-I, consecuencia del aumento de la producción de GH (hormona de crecimiento) que ocurre durante estos años. Se acompaña de incremento de peso corporal, también aumenta el tejido adiposo, y por ende las reservas energéticas, todo ello necesario para que se ponga en marcha la activación del eje reproductor. Estas señales de suficiencia energética que llegan al SNC, son mediadas por hormonas como la leptina, producidas entre otros, por el tejido adiposo.

A la vez disminuye la inhibición del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal y se incrementa la producción de esteroides sexuales, con la finalidad de procrear.

En las adolescentes, con la llegada de la pubertad, se establece el feedback positivo estrógenos/LH, mediado por las neuronas KiSS1 diferenciadas sexualmente durante el período fetal, que a su vez actúan sobre las neuronas productoras de GnRH y éstas a su vez sobre las gonadotropinas, momento en el que el incremento brusco de la LH rompe el folículo De Graaf y permite la salida del gameto fertilizable. Este feedback es exclusivo de la mujer e indispensable para que se produzca la primera ovulación. A su vez aumentan los esteroides sexuales y comienza el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y, la diferenciación psicosexual del individuo se refuerza.

Factores locales ováricos como la inhibina, la activina, la follistatina, el inhibidor de la maduración de los oocitos (OMI), la GnRH, la proteína reguladora folicular (FRP), el inhibidor de la unión de la LH a sus receptores (LHRBI), la relaxina, la familia de insulin-like growth factors I y II (IGF)/somatomedinas, el factor de

crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante (TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$ ), intervienen en mayor o menor medida en la regulación de la función ovárica.

La secreción de las hormonas gonadotrópicas es llevada a cabo por la hormona liberadora de gonadotropina (**GnRH o LHRH**), quien además estimula mediante su secreción pulsátil la liberación de FSH y LH, estimula la síntesis de cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de LH y FSH y, es capaz de regular la síntesis de sus receptores, importantes en la regulación de su actividad. A nivel ovárico puede inhibir de forma dosis dependiente la producción de estrógenos en respuesta al estímulo con FSH; o también la producción de progesterona estimulada por gonadotropinas. Su papel a nivel ovárico es ser un regulador adicional del funcionalismo folicular de tipo paracrino.

La respuesta secretora de LH y FSH es proporcional al ambiente estrogénico de tal manera que, las primeras disminuyen a nivel de la circulación aunque sigan incrementando su síntesis a nivel hipofisario.

La **inhibina** es una sustancia peptídica, capaz de inhibir la liberación de FSH de forma dosis-dependiente a nivel del testículo y, en el ovario se produce a nivel de las células de la granulosa folicular estando sus niveles relacionados con el tamaño del folículo, a mayor tamaño de éstos mayor cantidad de inhibina van a producir. También es capaz de estimular la producción de andrógenos por las células tecales, y puede ser un potente inhibidor de la proliferación celular ovárica.

La **activina**, con acciones contrarias a la inhibina, estimula la síntesis y liberación de FSH por las células gonadotropas de la hipófisis.

La **FRP**, péptido producido por las células de la granulosa es capaz de inhibir la aromatización.

Los **IGF I y II**, son proteínas con propiedades similares a la insulina y a su vez promotoras del crecimiento. Ambas presentan cierta similitud estructural con la molécula de proinsulina. Tanto los que hay a nivel plasmático como los del ovario, circulan unidos a proteínas transportadoras. Se han descrito dos tipos de receptores: el tipo I que interacciona esencialmente con IGF I y más débilmente con la insulina y, el tipo II que tiene más afinidad por IGF II y muy débilmente por



la insulina. Tiene efectos autocrinos y paracrin.

**El EGF** es un péptido ácido que presenta homología con el TGF- $\alpha$ . Inhibe algunas acciones de la FSH, tanto la inducción de receptores para LH como la síntesis de estrógenos, también disminuye la secreción de inhibina. Por el contrario parece incrementar el número de receptores de FSH en células tecales donde también inhibe la repuesta androgénica al estímulo con LH. (*Fernández-Tresguerres 4ª Edición 2010*)

### **Menopausia. Características generales**

La causa de la menopausia es el agotamiento de los ovarios. Los folículos primordiales van disminuyendo, y alrededor de los 45 años sólo quedan unos pocos para ser estimulados por la FSH y la LH; los estrógenos producidos por los ovarios van decreciendo, paralelos a la desaparición de los folículos primordiales. La disminución de estrógenos hace que sean insuficientes para inhibir la secreción de FSH y LH, ambas elevadas en este período. (*Pavón de Paz y cols. 2006*)

Cuando el funcionamiento ovárico desaparece, ya sea por la instauración de la menopausia natural (agotamiento de la reserva folicular ovárica), o bien por la castración, la LH y la FSH se incrementan de forma evidente, sobre todo la FSH, debido a que la secreción de esteroides ováricos es insuficiente para mantener el retrocontrol sobre éstas, aunque conservan su secreción pulsátil.

La disminución de estrógenos y progesterona, principales hormonas antiandrogénicas, condiciona un aumento de la actividad de la androstendiona y la testosterona sobre sus receptores, por lo que es frecuente encontrar una relativa androgenización en la postmenopausia. (*Fernández-Tresguerres 4ª Edición 2010*)

De los cambios hormonales que ocurren en la menopausia, disminución de estrógenos y progesterona, es sobre todo la pérdida de estrógenos, la que provoca una serie de alteraciones, como: sofocos (caracterizados por una rubefacción extrema de la piel), sensación psicológica de disnea, irritabilidad,

fatiga, ansiedad y en ocasiones trastornos psicóticos, así como disminución de la resistencia y de la calcificación de los huesos de todo el cuerpo; síntomas que en algunas mujeres llegan a ser invalidantes, precisando administrar un tratamiento.

Los estudios epidemiológicos han documentado que el proceso de envejecimiento reproductivo, aunque influido por los factores demográficos, el estilo de vida y el índice de masa corporal, sigue un patrón robusto y predecible. El tabaquismo y el índice de masa corporal influyen en las concentraciones hormonales y el momento de la transición, pero no alteran la trayectoria de cambio en los patrones de sangrado o las concentraciones hormonales que tienen lugar con el envejecimiento reproductivo. Por tanto, el sistema de estadificación STRAW, Taller de los Estadios del Envejecimiento Reproductivo de las siglas en inglés (Stages of Reproductive Aging Workshop) + 10 es aplicable para las mujeres sin importar su edad, demografía, índice de masa corporal o características del estilo de vida. (*Harlow et al. STRAW + 10, 2012*)

La función ovárica tiene implicaciones directas sobre la salud cardiovascular, ósea y piel. Ligeras alteraciones subclínicas en estos sistemas se identifican el año anterior a la última menstruación. Los síntomas vasomotores se relacionan con mayor recambio óseo y riesgo de fragilidad ósea posterior, consecuencias adversas para la salud cardiovascular; también el estrés oxidativo, la reactividad vascular alterada, el aumento de la TA y la dislipemia con riesgo aterogénico, junto a los trastornos del sueño, van a favorecer la aparición de HTA. Los cambios en la piel van a empezar ya en la cuarta década, antes de que las manifestaciones del envejecimiento ovárico sean aparentes. (*Vargas et cols. 2013*)

El curso del envejecimiento reproductivo en las mujeres con insuficiencia ovárica primaria-insuficiencia ovárica prematura, parece ser considerablemente más variable que el de mujeres con un envejecimiento reproductivo normal. Esta circunstancia favorece el que en muchas de ellas se reanuden de forma espontánea la función menstrual, una vez confirmado el diagnóstico y, con ello la ovulación y el embarazo espontáneo exitoso. Estos resultados implican la necesidad de más estudios del envejecimiento reproductivo en la insuficiencia ovárica primaria. (*Pavón y cols. 2006*)

La edad media a la cual la mujer alcanza la menopausia varía en los diferentes estudios publicados. La ONS asigna los 50 años. A partir de los 40 los ciclos sexuales de la mujer se vuelven irregulares, no se produce ovulación en muchos de ellos, las hormonas sexuales disminuyen casi hasta cero, y después de algunos meses ó años, de disminución progresiva de los ciclos, éstos cesan, siendo el resultado final la menopausia.

Los períodos del envejecimiento reproductivo están definidos en el Taller de los Estadios del Envejecimiento Reproductivo de 2001 (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW), (*Soules et al. 2001*) donde se propuso la nomenclatura y un sistema de estadificación para el envejecimiento ovárico, lo que comprende criterios menstruales y hormonales cualitativos para definir cada estadio, revisado posteriormente en 2010. (*Harlow et al. STRAW + 10. 2012*) Se considera el patrón de referencia para la clasificación del envejecimiento reproductivo a través de la menopausia. Facilitó la investigación que ayudó a distinguir los efectos que sobre la salud ejerce el envejecimiento ovárico frente al somático. También es utilizado, tanto por las mujeres como por profesionales de la salud en la orientación sobre la evaluación de la fertilidad, las necesidades de anticoncepción y la toma de decisiones en el cuidado de la salud. Los participantes del STRAW evaluaron los criterios potenciales, lo que comprendía: a) los ciclos menstruales, b) los parámetros endocrinológicos como la FSH, el estradiol, la hormona antimülleriana y la inhibina-B, c) los síntomas, d) la fertilidad y e) los estudios de imagen ovárica, como la cuenta de folículos antrales. El inconveniente fue que de los biomarcadores que se consideraron en 2001, sólo la FSH se midió consistentemente en la clínica, además los síntomas se consideraron subjetivos y se reconoció que no son una experiencia universal, de ahí que el STRAW restringiera las recomendaciones de estadificación a los criterios de sangrado del ciclo menstrual y los criterios cualitativos de la FSH. Otra de las limitaciones fue, el que sólo se aplicara a mujeres sanas, así como el no poder generalizar a otras poblaciones de diferente nivel socioeconómico, etnia,...

El STRAW clasificó a las mujeres en edad adulta en tres grandes fases: reproductiva, transición a la menopausia y postmenopausia, que a su vez comprendían un total de siete estadios basándose en el último período menstrual, al que se llamó Estadio 0. La fase reproductiva se dividió en los Estadios -5, -4 y -

3 que corresponden a la fase temprana, pico y tardía, respectivamente. La fase de transición a la menopausia comprendió el Estadio -2 (temprana) y Estadio -1 (tardía) y, la fase de la postmenopausia contenía los Estadios +1 (temprana) y +2 (tardía). El Estadio -3 se caracterizó por ciclos menstruales regulares y concentraciones crecientes de FSH. El Estadio -2 se caracterizó por variabilidad en la duración del ciclo menstrual y concentraciones elevadas de FSH y el Estadio -1 por el inicio de ciclos irregulares de amenorrea de al menos 60 días y elevación continua de la FSH.

Gracias a este estudio y al realizado 10 años después sobre una cohorte (considerando otras poblaciones y etnias, así como incluyendo a todas las mujeres, sanas y enfermas), (*Harlow et al. STRAW + 10. 2012*) tenemos una referencia sobre la que basarnos al hablar del envejecimiento ovárico y sus correlaciones endocrinas y clínicas, así como la comprensión de los puntos críticos de inflexión que suceden durante el envejecimiento reproductivo antes y después del último período menstrual. Nos muestra la relación entre los niveles de la FSH y de los estrógenos, antes y después del último período menstrual. También demuestra la relación entre los patrones de declive en la hormona antimülleriana, la inhibina B, las cuentas de folículos antrales y las cuentas de folículos primordiales. Se concluyó en que había que mantener la misma nomenclatura para la clasificación de los estadios del envejecimiento reproductivo, considerando el valor de los biomarcadores como criterios de apoyo debido a la falta de estandarización de ensayos, y utilizar criterios que son independientes de la edad, los síntomas y la enfermedad por no haber establecido un síndrome menopáusico universal en los diferentes grupos étnicos. (*Avis et al. 2009*)

La cuantificación de la FSH en el Estadio -1 es posible gracias a la mejor estandarización de este ensayo e información adicional con base en la población.

a.- Estadio reproductivo tardío (Estadio -3). El estadio reproductivo tardío marca el momento cuando la fecundidad comienza a declinar y durante el cual una mujer puede comenzar a notar cambios en sus ciclos menstruales. Dado que los parámetros endocrinos críticos comienzan a cambiar antes que sean evidentes las alteraciones de los ciclos menstruales y que dichos cambios endocrinos son

importantes para las evaluaciones de la fertilidad, el STRAW + 10 recomendó que el estadio reproductivo tardío se subdividiera en dos subestadios (-3b y -3a). En el estadio -3b, los ciclos menstruales se mantienen regulares sin cambios en la duración o las concentraciones de FSH durante la fase folicular temprana; sin embargo, la hormona antimülleriana y las cuentas de folículos antrales son bajas. La mayor parte, mas no todos los estudios, sugieren que la inhibina-B también es baja. En el estadio -3a comienzan los cambios sutiles en las características del ciclo menstrual, específicamente los ciclos más cortos. La FSH en la fase folicular temprana (días 2 al 5 del ciclo) aumenta y se hace más variable, con los otros tres marcadores de envejecimiento ovárico bajos. La falta de ensayos estandarizados de la hormona antimülleriana evitó el desarrollo de recomendaciones cuantitativas para este biomarcador. (Harlow *et al.* STRAW + 10. 2012)

b.- Transición a la menopausia temprana (Estadio -2). La transición a la menopausia temprana está marcada por un aumento en la variabilidad de la duración del ciclo menstrual, definida como una diferencia persistente de siete días o más en la duración de los ciclos consecutivos. La persistencia se define como la recurrencia en 10 ciclos de la primera variable de la duración del ciclo. Los ciclos en la transición a la menopausia temprana también se caracterizan por concentraciones elevadas, pero variables, de la FSH en la fase folicular temprana y concentraciones bajas de hormona antimülleriana y las cuentas de folículos antrales.

c.- Transición a la menopausia tardía (Estadio -1). La transición a la menopausia tardía está marcada por amenorrea de 60 días o mayor. Los ciclos menstruales en la transición a la menopausia tardía se caracterizan por un aumento en la variabilidad de la duración del ciclo, fluctuaciones extremas en las concentraciones hormonales y aumento en la prevalencia de anovulación. En este estadio, las concentraciones de FSH algunas veces están elevadas en el rango de la menopausia y, otras dentro del rango característico de los años reproductivos tempranos, especialmente en relación con concentraciones altas de estradiol. El desarrollo de estándares internacionales y la disponibilidad de información sustancial con base en la población, nos permite actualmente la definición de los criterios cuantitativos de la FSH, con concentraciones mayores a 25 UI/L en una muestra aleatoria de sangre característica de la transición tardía,

con base en los estándares pituitarios internacionales actuales, que se aproximan a más de 40 UI/L en los estándares de gonadotropina en la orina que se utilizaba previamente. Deben realizarse análisis empíricos para confirmar esta recomendación y, los investigadores y clínicos deben evaluar con precaución el valor apropiado de FSH, dependiendo del ensayo que se utilice. Con base en los estudios de calendarios menstruales y los cambios de la FSH y el estradiol, este estadio se estima que dura en promedio, de uno a tres años. Los síntomas, especialmente los vasomotores, ocurrirán con mayor probabilidad durante este estadio. (*Harlow et al. STRAW + 10. 2012*)

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son derivadas del metabolismo del oxígeno altamente reactivo. Estas moléculas juegan un importante papel en los procesos fisiológicos normales tales como la expresión génica y la transducción de señales. En un estado saludable, las ERO se mantienen a un nivel óptimo debido a un equilibrio entre su producción y eliminación por antioxidantes enzimáticos (superoxidodismutasa, glutatión, catalasa, peroxidasa) y no enzimáticos (vitamina C y E). En estados patológicos se crea un desequilibrio entre ERO y antioxidantes que se traduce en estrés oxidativo. (*Hornaza et al. 2014*)

La influencia del estrés oxidativo sobre la menopausia precoz está relacionada con el desequilibrio entre la producción de oxígeno reactivo (oxígeno no pareado) y la capacidad del sistema biológico de detoxificar rápidamente los radicales libres, ó reparar el daño resultante. Los niveles fisiológicos de las especies reactivas de oxígeno (ERO) tienen un papel regulador importante en la foliculogénesis, maduración del ovocito, ciclo endometrial, luteólisis, implantación, embriogénesis, embarazo y menopausia. Su exceso lleva a estrés oxidativo causando una disminución del potencial celular en la capacidad reductora de los pares redox, responsable de su deterioro y envejecimiento.

Las hormonas sexuales tienen propiedades antioxidantes. La fluctuación en los niveles de estas hormonas endógenas en el ciclo menstrual hace difícil su estudio. En estudios experimentales se ha comprobado que, la actividad antioxidante de los estrógenos, algunos fitoestrógenos y la restricción calórica es debida a su capacidad para aumentar los niveles de estradiol, importante

antioxidante que actúa eliminando especies reactivas de oxígeno. La disminución de los estrógenos, ya en la premenopausia, favorece el desarrollo de la menopausia precoz, junto a otras patologías como hipertensión, alteraciones cardiovasculares y del metabolismo óseo, problemas degenerativos neurológicos y el cáncer.

El papel de algunos microelementos, como el selenio intervienen en el balance oxidación-antioxidación. Su nivel es bajo en personas mayores con baja ingesta y en aquellas institucionalizadas o con enfermedades crónicas. La glutatión peroxidasa (GPx) ayuda a proteger contra la peroxidación durante el envejecimiento, como parte del sistema antioxidante. Su relación con los estrógenos se debe a que, el selenio en sangre y la actividad de la GPx coinciden con la fluctuación de éstos durante el ciclo menstrual. Así, si los estrógenos disminuyen, pueden contribuir a la disminución de los niveles de selenio y favorecer el inicio de la menopausia precozmente, y a su vez la aparición de enfermedades crónicas. Algunos estudios realizados en mujeres posmenopáusicas a las que se les dio suplemento de selenio, se aumentaba la actividad de la GPx más que en las premenopáusicas, por lo que el estatus de selenio en mujeres postmenopáusicas sanas no disminuye con la menopausia, y su capacidad antioxidante, medida por la actividad GPx, se puede mantener con la ingesta dietética de selenio mayor a la recomendada. (*Pacheco et al. 2010*).

El envejecimiento ovárico se caracteriza por una disminución gradual de la cantidad y calidad de los ovocitos y de los folículos, con la menopausia como paso final. La teoría más relevante para el envejecimiento del ovario, fue propuesta primero por Tarin, e implica que el estrés oxidativo se asocia con la ovulación repetida. La producción cíclica de ERO durante muchos años podría conducir a un daño acumulativo del ADN, contribuyendo al envejecimiento del ovario y a un riesgo creciente de enfermedades ováricas o complicaciones en el embarazo. La vejez se asoció con un aumento de los niveles de ERO y/o un debilitamiento de las defensas antioxidantes en los oocitos, células de la granulosa y líquido folicular. (*Vitale et al. 2013*)

d.- Postmenopausia temprana (Estadio +1a, +1b, +1c). La nueva información sobre las trayectorias de cambio en las concentraciones medias de FSH y

estradiol, indican que la FSH sigue en aumento y que el estradiol sigue disminuyendo hasta aproximadamente dos años después del último período menstrual, después de lo cual las concentraciones de cada una de estas hormonas se estabiliza. Por tanto, STRAW + 10 recomendó que la posmenopausia temprana se subdividiera en tres subestadios (+1a, +1b y +1c). Los estadios +1a y +1b tienen cada uno duración de un año y terminan el momento en que las concentraciones de FSH y estradiol se estabilizan. El estadio +1a marca el final del período de 12 meses de amenorrea que se requiere para definir que ha ocurrido el último período menstrual. Éste corresponde con el final de la “perimenopausia,” un término que aún se utiliza comúnmente y que representa el momento alrededor de la menopausia, comienza en el estadio -2 y termina 12 meses después del último período menstrual. El estadio +1b comprende el resto del período de cambios rápidos en la media de las concentraciones de FSH y estradiol. Con base en los estudios de los cambios hormonales, se estima que los estadios +1a y +1b en conjunto tienen una duración promedio de dos años. Los síntomas, especialmente los vasomotores, ocurrirán con mayor probabilidad durante este estadio. El estadio +1c representa el período de estabilización de las altas concentraciones de FSH y bajas concentraciones de estradiol, lo cual se estima que dura de tres a seis años; por tanto, toda la posmenopausia temprana dura aproximadamente de cinco a ocho años. La mayor especificación de este estadio requerirá estudios adicionales de las trayectorias de cambio en la FSH y el estradiol, desde el último período menstrual hasta la posmenopausia tardía.

e.- Postmenopausia tardía (Estadio +2). El estadio +2 representa el período durante el cual los cambios en la función endocrina reproductiva son más limitados y el proceso de envejecimiento somático es de mayor preocupación. Los síntomas de sequedad vaginal y la atrofia urogenital se hacen más prevalentes en este momento. Sin embargo, varios años después de la menopausia, se ha observado que puede haber un mayor declive en las concentraciones de FSH en mujeres de mayor edad; se requerirán futuros estudios para determinar si se requiere un estadio adicional cerca del final de la vida. (Harlow et al. STRAW + 10. 2012)



## **Influencia de la menopausia en la DMT2. Elementos que juegan papel**

La perimenopausia es un período problemático de la vida de la mujer en el que existen modificaciones biológicas, endocrinológicas y moleculares que tendrán repercusiones clínicas susceptibles de ser tratadas. (*Burger et al. 2007*)

Varios estudios han demostrado que la menopausia se asocia específicamente, e independientemente de la edad, a aumento de peso. Esta ganancia ponderal, estimada entorno al 6%, se produce a expensas de un incremento aproximado del 17% de masa grasa. (*Pavón y cols. 2006*)

La transición que experimenta la mujer durante la pre y postmenopausia se asocia con aumento de la grasa central abdominal, alteración del perfil lipídico (aumento de lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos, disminución de lipoproteínas de alta densidad y poca alteración de partículas de densidad intermedia, lo que lleva a una mayor incidencia de aterogénesis), y resistencia a la insulina. A ello se suma el aumento del IMC y la inactividad física, y todo ello favorece el incremento en la incidencia de ECV observado después de la menopausia. Lo anterior se podría explicar por la falla ovárica o, indirectamente por consecuencias metabólicas de la distribución central de la grasa asociada a la deficiencia estrogénica. (*Hornaza et al. 2014*)

Entre las causas relacionadas con el hipoestrogenismo tenemos: a) la disminución de leptina (proteína segregada por el tejido adiposo que informa al cerebro de la magnitud de las reservas energéticas) cuya secreción está regulada por los estrógenos, siendo sus niveles más elevados en la fase lútea de la mujer fértil, que durante la menopausia; b) la intervención de los estrógenos en la regulación del apetito hace que al disminuir éstos disminuya la secreción de colecistoquina que es la que nos informaría de sensación de saciedad; c) el hipoestrogenismo también se asocia con una disminución de la actividad de péptidos opioides endógenos como la beta endorfina y, por tanto el aumento de ingesta de grasas y carbohidratos en mujeres postmenopáusicas; d) neuropéptidos como la galanina, que estimula la ingesta de grasas, está aumentada en la menopausia, y el neuropéptido Y que estimula la ingesta de hidratos de carbono, está disminuido en la menopausia respecto a la mujer en edad fértil.

El hecho de que haya mujeres más vulnerables a la ganancia de peso respecto a otras puede deberse a otros factores: 1) genéticos (explican el 60% de la variación del acúmulo graso total y abdominal), 2) socioeconómicos (mayor tendencia a obesidad si nivel socioeconómico bajo) y 3) relacionados con la historia menstrual y reproductiva (un primer embarazo muy temprano, períodos de lactancia cortos o ganancia de peso excesiva durante las gestaciones) y, 4) el comportamiento alimentario y la actividad física (la desinhibición dietética y la falta de ejercicio favorecen la obesidad). (*Pavón et al. 2006*)

Aunque el tejido adiposo no sintetiza esteroides sexuales “de novo”, si es responsable de la captación, almacenaje, conversión y secreción de hormonas sexuales. Expresa enzimas que metabolizan tanto hormonas sexuales como glucocorticoides y posee receptores para estrógenos, andrógenos y glucocorticoides, hormonas que ejercen una fuerte influencia sobre el desarrollo de tejido adiposo regional.

La lipoproteinlipasa (LPL) es una enzima determinante para la reserva intracelular de TG y su acción está influenciada por hormonas sexuales. Así los estrógenos y la progesterona estimulan la LPL en adipocitos de la región glúteo-femoral, y en mujeres premenopáusicas su actividad en tejido adiposo femoral y glúteo es significativamente mayor que en la grasa abdominal, determinando la tendencia al depósito graso “ginoide”. El cese de estrógenos gonadales, con el consiguiente desbalance andrógenos/estrógenos, favorece el depósito graso abdominal con aumento de la grasa visceral. (*Pavón et al. 2006*)

La obesidad en mujeres se asocia a alteraciones menstruales, a menudo presentan la menarquia y la menopausia más precozmente que las mujeres con normopeso, y con frecuencia presentan problemas de infertilidad. Estas alteraciones de la ovulación son en parte debido a la capacidad que tiene el tejido adiposo de aromatizar andrógenos a estrógenos además de otros cambios que hacen que la anovulación sea persistente, con la subsiguiente infertilidad, trastornos menstruales, acné e hirsutismo.

Por otro lado la elevada concentración de la 11  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 $\beta$ HSD1) en la grasa visceral podría convertir la cortisona inactiva en cortisol activo, lo cual aumentaría la síntesis de cortisol, que a su vez podría

modificar los adipocitos para aumentar la lipólisis y alterar la síntesis de adipoquinas. Estas adipoquinas podrían modular directamente el metabolismo de la glucosa. (*Pascuali & Casimirri 1993*)

Durante la menopausia la principal fuente de estrógenos endógenos es la aromatización de androstendiona a estrona y la conversión periférica de estrona a estradiol. El hipoestrogenismo se ha relacionado con cambios fisiológicos que serán, en parte, responsables de la ganancia de peso en este período. Las concentraciones de estrona en suero son de hasta un 40% superior en mujeres posmenopáusicas obesas que, en las no obesas.

La causa del aumento de peso durante la menopausia no está aclarada y está más relacionada con la edad y con la disminución de estrógenos endógenos, que directamente con ella. A medida que aumenta la edad hay una disminución del gasto energético basal, que se explica por la reducción de la actividad metabólica del tejido magro y la disminución proporcional de éste. Esto se asocia a una reducción progresiva de la actividad física y un consiguiente balance energético positivo si se mantiene la ingesta. (*Pavón et al. 2006*)

La hormona del crecimiento y su mediador insulin like growth factor (IGF-I) ejercen un papel importante sobre la cantidad y distribución del tejido adiposo (*somatopausia*). Su declinar con la edad puede contribuir a un agravamiento de los cambios que suceden en mujeres climatéricas.

La ganancia ponderal se asocia a consecuencias adversas para la salud, agravadas por el cambio en la distribución de la grasa. El aumento de la grasa visceral va a facilitar el desarrollo de RI y sus consecuencias clínicas: la intolerancia a hidratos de carbono y la DMT2, la HTA y la dislipemia.

El patrón de dislipemia en la menopausia es el típico de la obesidad androide, con elevación de los TG y disminución del HDL colesterol. El LDL puede estar normal o elevado. Pueden encontrarse partículas de LDL pequeñas y densas (VLDL), con mayor potencial aterogénico.

La prevalencia de la HTA es mayor en mujeres postmenopáusicas, que en hombres de la misma edad. Los datos del “Women Health Initiative” (WHI) mostraron una prevalencia del 38%. En mujeres sin sobrepeso la HTA estaba

presente en el 29% y, se encontró una PA superior a 140/90 en el 44,6% de mujeres cuando el IMC era superior a 27 kg/m<sup>2</sup>. (*Whassertheil- Smoller et al. 2000*)

La relación entre obesidad e HTA se basa en un complejo sistema multifactorial en el que intervienen la actividad del sistema nervioso simpático, la RI, la resistencia a la leptina, la hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y una disminución de la actividad del péptido natriurético atrial (PNA), entre otros factores. Todos estos factores explican la alta prevalencia de HTA en mujeres obesas tras la menopausia. (*Rappelli 2000*)

La enfermedad coronaria en la mujer comienza diez años después que en el hombre, según datos del estudio Framingham, pero después de la menopausia el riesgo se iguala en hombres y mujeres, siendo la obesidad un factor de riesgo adicional determinante. (*Laclaustra et al. 2005*)

En la mujer obesa en la perimenopausia y menopausia aumenta el riesgo de cáncer de mama, así como la prevalencia de síntomas urogenitales (sequedad vaginal, irritación o disuria).

Con independencia de edad y sexo la obesidad se relaciona con patologías como: artrosis, alteraciones biliopancreáticas, disfunción respiratoria y cardíaca, insuficiencia venosa y aumento de ciertas neoplasias como el cáncer de colon, entre otras.

El único efecto beneficioso de la obesidad en el climaterio es la disminución del riesgo de osteoporosis y fracturas. (*Wu et al. 2001*)

La disminución de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) es un factor de riesgo para la ganancia de peso en humanos. Con la edad aumenta el estímulo simpático pero se produce una regulación a la baja de la respuesta alfa adrenérgica, lo que puede contribuir al desarrollo de obesidad.

También la actividad de la 17,20 desmolasas declina con la edad con la consiguiente caída de los niveles de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato. Es lo que se denomina *adrenopausia*. (*Pavón y cols. 2006*)

La menopausia también se relaciona con disminución de la masa muscular

secundaria a la disminución de la actividad física, la cual lleva a menor consumo de oxígeno y por tanto a un incremento de la adiposidad central. *(Fernández- Tresguerres y cols. 2011)*. *(Hornaza et al. 2014)* La grasa de distribución central se asocia con anormalidades en los lípidos, resistencia a la insulina, elevación de los niveles de ácidos grasos libres y disminución de la adiponectina, fenómenos que contribuyen al incremento de la secreción de apolipoproteína B y por tanto, a la presentación de hipertrigliceridemia (16%), asociado a un incremento de la actividad de lipasa hepática, disminución de las partículas antiaterogénicas como las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (25%) y un aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las cuales pasan del 10-13% al 30-49% durante la transición menopáusica. *(Assman et al. 1996)* *(Hornaza et al 2014)* Todo ello conlleva a un mayor aumento de la incidencia de IAM (infarto agudo de miocardio) y una mayor severidad de las ECVs.

Cerca del 60% de las mujeres menopáusicas tienen una enfermedad crónica y son las ECV las principales causas de morbilidad a partir de esta época, lo cual podría estar relacionado con los cambios metabólicos que ocurren durante la transición de un estado pre a uno postmenopáusico. *(Hornaza et al. 2014)*

En la postmenopausia el estado hipoestrogénico se instaura de una forma estable y hay un aumento en la prevalencia de una serie de consecuencias relevantes en el contexto de la mujer diabética. *(Pavón y cols 2006)*

La RI produce aumento del riesgo cardiovascular y del desarrollo de DM2. La causa del desarrollo de RI es multifactorial: factores genéticos, envejecimiento, sedentarismo, sobrepeso. La hipoestrogenemia postmenopáusica tendría también su participación en la génesis de RI. *(Molist-Brunet et al. 2006)*

Además las mujeres postmenopáusicas con intolerancia a los hidratos de carbono tienen una mayor actividad androgénica que las mujeres con tolerancia normal a la glucosa, debido a que la insulina estimula la secreción androgénica por el ovario, reduce la capacidad de la aromatasa en los tejidos periféricos y finalmente la síntesis de globulina fijadora de esteroides sexuales, del inglés sex hormone-binding globulin (SHBG) por el hígado. De ello se deduce la asociación de la hiperinsulinemia con la RI y su relación con obesidad visceral. *(Nestler et al. 1989)*

El papel potencial de la insulina en el ovario se descubrió al estudiar la asociación entre SOP y síndromes con RI grave. Barbieri et al. 1986 publicaron que la insulina estimulaba la producción in vitro de andrógenos en el estroma ovárico procedente de mujeres hiperandrogénicas, tras haber descrito la existencia de receptores de insulina y de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF- I y II) en el estroma, en la teca y en la granulosa ovárica. La insulina de esta forma actuaría estimulando la producción de andrógenos en el ovario, bien a través del receptor, o bien sobre otros receptores como el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF- I), o sobre receptores híbridos, facilitando la secreción tecal de andrógenos mediada por LH.

Además de los efectos de la insulina sobre el ovario, la insulina actúa sobre el hígado inhibiendo la producción hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que supone una disminución de SHBG circulante y un aumento de las concentraciones séricas de andrógenos biológicamente disponibles.

Demostrar in vivo que el hiperandrogenismo es consecuencia de la hiperinsulinemia es fácil, ya que al disminuir las concentraciones circulantes de insulina con agentes que reducen la secreción de ésta, como diazóxido o somatostatina, o con fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina como la metformina o tioglitazona, se observa una disminución significativa de las concentraciones de andrógenos y una elevación de la concentración sérica de SHBG. (*García-Romero de Tejada & Escobar-Morreale 2003*)

La RI participa en las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y en el hiperandrogenismo. (*García-Romero de Tejada & Escobar-Morreale 2003*)

El desequilibrio entre los pro-oxidantes y antioxidantes tiene un importante papel en la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico (SOP) y cáncer de ovarios. (*Vitale et al. 2013*)

El SOP es la causa más frecuente de hiperandrogenismo femenino. Probablemente, es la enfermedad endocrinológica más prevalente en mujeres en edad fértil. Se caracteriza por alteraciones menstruales debidas a oligo o

anovulación, evidencia de hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, etc) y /o bioquímico (aumento de las concentraciones séricas de andrógenos), una vez descartadas otras causas como hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita o tumor productor de andrógenos.

En un primer momento se planteó como teoría fisiopatológica el exceso de estrona proveniente de la aromatización de la androstendiona secretada por la glándula suprarrenal, pero hoy se acepta como fenómeno primario en el SOP un exceso en la síntesis de andrógenos por parte del ovario, aunque la glándula suprarrenal puede también contribuir al exceso de testosterona.

En la producción excesiva de andrógenos pueden actuar uno o más factores extraováricos, de los cuales el mejor conocido es el hiperinsulinismo, resultante generalmente de la RI.

Muchas mujeres con SOP desarrollan DMT2, jugando un papel primordial la RI.

En muchas de las pacientes con SOP, tanto obesas como no obesas, la secreción de insulina es insuficiente para compensar la RI, sugiriendo la presencia de disfunción de la célula  $\beta$  pancreática. Esta disfunción de la célula  $\beta$  puede detectarse previamente a la aparición de intolerancia hidrocarbonada o DMT2. Demostrado el origen genético de esta disfunción en algunos estudios. Por tanto podríamos concluir que en el desarrollo de trastornos de la tolerancia a la glucosa en mujeres con SOP colaboran factores genéticos que, por un lado, facilitan la aparición de RI y, por otro, determinan un defecto en la secreción de la insulina que conduce a la intolerancia hidrocarbonada y la DMT2.

Por otro lado si tenemos en cuenta que los diabéticos presentan hiperinsulinemia, y que se asocia con SOP, hay mujeres DMT2 con más riesgo de desarrollar SOP, lo que favorece que se puedan beneficiar de un tratamiento con sensibilizadores de la insulina para, de esta forma, además de lograr una disminución de la RI, reducir las concentraciones de andrógenos y la morbilidad ginecológica y reproductiva a que conlleva el SOP.

Pero no todas las mujeres con hiperinsulinemia causada por la diabetes presentan este síndrome, lo que sugiere que la hiperinsulinemia por sí misma no es suficiente para el desarrollo del SOP siendo necesaria una mayor capacidad

de secreción androgénica en estas mujeres, sobre la cual actuaría el hiperinsulinismo como desencadenante. (*García –Romero de Tejada & Escobar – Morreale 2003*)

El SOP es independiente de la obesidad, aunque puede agravarla, y también de la diabetes, a la que se asocia con relativa frecuencia. (*Laclaustra et al. 2005*)

Aproximadamente la mitad de las mujeres con sobrepeso u obesidad, en edad fértil, presentan síndrome de ovarios poliquísticos. (*Pascuali & Casimirri 1993*)

No está claro que los estrógenos resulten o no protectores en el desarrollo de la DM, lo que sí parece que influyen son las cifras de éstos, así en el embarazo, estado en el que hay un incremento de estrógenos y progestágenos, se produce un incremento de la RI, sin que se descarte la influencia de otras hormonas como el lactógeno placentario (HPL, human placental lactogen), produciéndose el efecto contrario cuando los niveles no son tan altos. En cambio en mujeres con ciclos regulares la RI es menor. De igual forma la reposición estrogestagénica mejora la RI, pero un exceso en la dosis aumenta la RI, como ocurre con el uso de anticonceptivos orales.

Existen tres estudios: *Nurse's Health Study*. (*Meir and cols. 1991*) *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study – HERS-* (*Hulley and cols. 1998*) y *Women's Health Initiative –WHI* (*Naftolin and cols. 2004*) sobre el efecto protector de los estrógenos en la progresión hacia la DM2. Pero no existen datos cuando la mujer es diabética conocida.

No hay nada claro en cuanto a la relación directa de la caída de los niveles circulantes de hormonas ováricas con el desajuste en el equilibrio del metabolismo hidrocarbonado, pero sí evidencias del efecto de la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) sobre éste equilibrio. (*Wu et al. 2001*)

La administración de estrógenos en pequeñas dosis podría ser suficiente, y reduciendo gradualmente la dosis es probable que la mujer postmenopáusica evite los síntomas graves. La THS influye en la distribución de la grasa corporal, hecho demostrado en algunos estudios en los que, mujeres posmenopáusicas con THS, se asocia a menor índice cintura cadera (ICC). Estos resultados confirman que la distribución de la grasa corporal está fuertemente influida por



esteroides sexuales femeninos. (*Haarbo et al. 1991*)

En mujeres postmenopáusicas que no recibieron reposición hormonal, se detecta cierto nivel de RI, calculándose un incremento del 6 % por año tras la menopausia. (*Molist-Brunet y cols. 2006*)

Las mujeres sanas con menopausia temprana tienen bajo riesgo de enfermedades cardiovasculares y son candidatas a THS para alivio de los síntomas. La THS debe limitarse a la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible y el uso continuo debe ser evaluado de forma periódica. (*Vargas-Hernández et al. 2013*)

Se sabe que la incidencia de fracturas relacionadas con la osteoporosis en mujeres mayores de 29 años es mayor que la incidencia de IAM, ECV y Cáncer de mama combinados, y el 20% de mujeres geripáusicas (mayores de 65 años) con fractura de cadera mueren dentro del primer año; la THS beneficia la salud ósea.

La THS es eficaz, alivia los síntomas y es la principal indicación cuando se inicia durante los primeros cinco años posteriores a la menopausia. Su uso, sólo con estrógenos, comenzó entre los años 1950-1960. A mediados de 1970, las mujeres posmenopáusicas que usaron estrógenos sólo tenían mayor riesgo de cáncer de endometrio; la adición de progesterona proporcionó protección y se convirtió en el tratamiento, no sólo de síntomas menopáusicos, sino de protección a largo plazo contra la osteoporosis y fracturas relacionadas, ECV, incluso enfermedad de Alzheimer; pero en 2002, la Iniciativa de Salud de la Mujer, o Women`s Health Initiative (WHI) informó que aumentaba el riesgo de enfermedad cerebrovascular, enfermedades cardiovasculares y cáncer de mama. El uso de hormonas bioidénticas o naturales es una alternativa, se utilizan para aquellas mujeres que no toleran la TH estándar. (*Vargas-Hernández et al. 2013*)

Las hormonas sexuales también pueden influir en el estrés oxidativo. Se sabe que el estrés oxidativo mitocondrial es mayor en los hombres que en las mujeres. Los niveles más altos de estrógenos en las mujeres protegen a éstas contra el envejecimiento por la sobrerregulación de la expresión de genes relacionados con los antioxidantes y la longevidad. Este papel protector de los estrógenos se

confirmó por el aumento de estrés oxidativo en ratas ovariectomizadas. Además, la terapia de reemplazo de estrógenos en éstas restaura los niveles de peróxido a los encontrados en las no ovariectomizadas. En cambio la privación de andrógenos y la activación del receptor de éstos, parecen inducir estrés oxidativo.

El efecto de los ROS es el aumento de la oxidación de carbohidratos, lípidos y proteínas. (*Vitale et al. 2013*)



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **Hipótesis:**

Tanto la obesidad, la dislipemia y la HTA, como la resistencia a la insulina, parecen aumentar su frecuencia en la mujer a partir de la situación de menopausia en función de la disminución de estrógenos plasmáticos e independientemente de su edad.

### **1.- Objetivo general:**

Estimar cuál es la prevalencia de obesidad, de la hipertensión, de la dislipemia y de la resistencia a la insulina (RI), según su etapa reproductiva (con ciclos regulares, perimenopáusicas y menopáusicas) en una población de mujeres talaveranas que acuden a los cuatro Centros de Salud de la Seguridad Social de dicha Ciudad en ese momento: La Estación, La Solana, Talavera Centro y La Algodonera

### **2.- Objetivos específicos:**

- a) Conocer cuál es la cantidad y distribución del tejido adiposo en la mujer según la etapa reproductiva.
- b) Establecer la relación en cada una de las fases reproductivas entre la grasa visceral, la HTA la dislipemia y la resistencia a la insulina utilizando el índice HOMA, la medida del PC y el IMC como marcadores.
- c) Analizar la Proteína C Reactiva (PCR) en dicha población para estudiar su posible significación.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio**

Estudio observacional descriptivo transversal de prevalencia.

### **Lugar del estudio**

Población urbana de Talavera de la Reina

### **Población de estudio**

La población censada en Talavera de la Reina que a fecha 10/03/2010 fue de 89.481 habitantes, de los que 43.849 eran hombres y 45.632 mujeres.

### **Período de estudio**

El estudio se llevó a cabo desde Abril de 2010 hasta Junio de 2011 (año y 3 meses).

### **Criterios de inclusión**

Mujeres de edades comprendidas entre 35 y 64 años, que pertenecían a los 4 Centros de Salud Urbanos de Talavera de la Reina: La Estación, La Solana, Talavera Centro y La Algodonera, en total 18.025 mujeres, que no padecieran enfermedad sistémica grave, cardiovascular o cáncer. Los diabéticos, hipertensos o dislipémicos en tratamiento, no se excluyeron.

### **Criterios de exclusión**

Mujeres que padecían alguna enfermedad sistémica, enfermedades cardiovascular grave y/o cáncer. También quedaron excluidas las que no se realizaron la extracción de sangre, las que en un principio estaban dispuestas a participar y que después de un tiempo no quisieron continuar con el estudio o, se negaron a firmar el consentimiento informado.

### **Selección de la muestra**

El procedimiento de muestreo se hizo, de forma aleatoria simple, a partir de la base de datos de la tarjeta sanitaria de la Gerencia de Atención Primaria (GAP) de Talavera de la Reina.

## **Tamaño de la muestra**

El tamaño muestral se calculó para una prevalencia del SM del 21% según los datos existentes hasta entonces en España y resto del Mundo, y una precisión del 7 %, que resultó de 130 mujeres, sobre la que calculamos una tasa de no respuesta del 50% por lo que la muestra fue de 195 mujeres a entrevistar.

Las mujeres de la muestra se distribuyó según la situación reproductiva en 3 grupos: ciclos regulares, perimenopáusicas y menopáusicas.

## **Método de reclutamiento**

Se les envió una carta informativa y se intentó entablar comunicación vía telefónica con todas ellas, hasta en tres ocasiones. A todas las que contestaban se les volvía a explicar aquello que no habían entendido por la carta que se les había enviado y se las volvía a invitar a participar en el estudio, citándolas con fecha, hora y lugar para la entrevista. Durante la entrevista (anexo I), una vez realizada la anamnesis (comprobando si cumplían los criterios de inclusión), se realizó la toma de constantes, y correspondientes medidas antropométricas (anexo II), se les entregó la hoja con el consentimiento informado (anexo I y anexo III) que leían y firmaban allí mismo, además se les hizo entrega del volante para la analítica, donde se les pedían las determinaciones a realizar, y que previa cita en el servicio de laboratorio del hospital de referencia se tenían que extraer.

## **Variables de estudio**

### **Variables Clínicas**

Presión Arterial (PA) ó Tensión Arterial (TA).

### **Variables Antropométricas:**

Peso, talla, perímetro de cintura (PC) y perímetro de cadera (PCad).

## **Variables Bioquímicas**

Glucemia basal, Insulinemia basal, Colesterol Total (CT), Colesterol Unido a Lipoproteínas de alta densidad (cHDL), Colesterol Unido a Lipoproteínas de baja densidad (cLDL), Triglicéridos (TG), Proteína C Reactiva (PCR) y Hormona Folículo Estimulante (FSH).

## **Recogida de datos**

La recogida de datos, se realizó en dos etapas:

En la primera visita se realizó la anamnesis, las medidas antropométricas y de PA. En la anamnesis se recogieron datos sobre: alergias, hábitos tóxicos, patologías y tratamientos previos (HTA, Obesidad, DM, Dislipidemia), fecha de la última regla, o menopausia.

Se diagnosticó como menopáusica a toda mujer con ausencia de menstruación por más de un año y FSH mayor a 28,5 mUI/mL.

Las mediciones antropométricas tomadas fueron: talla y peso, para el cálculo del índice de masa corporal (IMC) según la fórmula  $\text{peso}/\text{talla}^2$ , PC e índice cintura / cadera (ICC), según recomienda la Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad (SEEDO) en el documento publicado en 1996 introdujo algunas modificaciones a la clasificación propuesta por la OMS. (*Salas-Salvador y cols. 2007*) El peso se midió en las mujeres con ropa ligera y utilizamos la balanza Ario Sayol Atlántida, el PC y de cadera (PCad) se midió con la cinta métrica Stamm-Helvetia Polyester-reinforced de 1,5 metros. La cintura se midió en la línea media entre los bordes costales inferiores y las espinas ilíacas anterosuperiores.

La PA se tomó según recomendaciones de la OMS, con un esfigmomanómetro mercurial CE Capillare 3,5 mm=0,1 y ayuda del fonendoscopio Riester Quality Since 1948.

En la misma visita se les entrega un volante para la extracción sanguínea previa firma del consentimiento informado. En la segunda visita se realizó la extracción sanguínea, previa cita, en el Servicio de Laboratorio del Hospital Nuestra



Señora del Prado de Talavera de la Reina. A las mujeres que aún no eran menopáusicas se las citó entre el 3º y 5º día de la regla.

Las mediciones bioquímicas como la Glucemia basal, el Colesterol total (CT), Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y los Triglicéridos (TG), que se analizaron por método Espectrofotométrico U-UV en autoanalizador Cobas c 711 Hitachi Roche®.

La Proteína C Reactiva (PCR) por Inmunoturbidimetría en autoanalizador Cobas c 711 Hitachi®.

La Insulinemia basal (I) y la FSH se determinaron mediante Enzimo electroquimioluminiscencia (ECLIA Sándwich) en autoanalizador Cobas e 411®.

Para valorar la RI se realizó el cálculo mediante el Homeostasis Model Analysis Insulin Resistance (HOMA-IR) según la fórmula descrita por Matthews et al (*Matthews et al. 1985*)  $\text{insulina } (\mu\text{U/ml}) \times [\text{glucosa (mmol)} / 22]$ . Siguiendo a Ascaso JF et al. (*Ascaso et al. 2001*) (*Ascaso et al. 2003*)

### **Valores de referencia de las diferentes variables**

Los valores considerados para la FSH están entre 25,8-134 mUI/ml en la mujer menopáusica y 1,7-7,7 mUI/ml en mujeres con regla durante la fase lútea.

Los valores para el test Elecsys Insulin se encuentran entre 2,6-24,9  $\mu\text{U} / \text{mL}$  (17,8-173 pmol/L).

Se considera RI si el índice HOMA es igual ó mayor de 3,8.

El IMC se dividió en varios grupos según la OMS y algunas modificaciones introducidas por la SEEDO (*Salas-Salvador y cols. 2007*):

bajo peso (<18,5),

normal (18,6-24,9),

sobrepeso (25-29,9),

obesidad grado I (30-34,9),

obesidad grado II (35-39,9) y

obesidad mórbida ( $\geq 40$ ).

Se valoró el SM basado en los criterios de la IDF, que considera PC criterio obligado para el diagnóstico de SM : Obesidad central cuando el PC es mayor ó igual a 94 cm para los hombres europeos y, mayor ó igual de 80 cm para las mujeres europeas, específico de cada grupo étnico, y además, dos ó más de los siguientes cuatro criterios: PA mayor igual a 130/85 mmHg ó tratamiento previo; Glucemia mayor ó igual a 100 mg/dl, ó tratamiento previo; cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad) menor de 40 mg/dl para hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres, ó tratamiento previo; Triglicéridos mayor ó igual de 150 mg/dl ó tratamiento previo. (IDF, 2005)

Se tomaron como variables de interés a la ovulación (regular, perimenopausia y menopausia), la FSH y el índice HOMA.

## **Métodos de determinación de las diferentes variables**

### **Bioquímicas:**

**La Glucosa** es el carbohidrato más frecuente en la sangre periférica que al oxidarse constituye la mayor fuente de energía celular en el organismo.

El test utilizado es un test in vitro para la determinación cuantitativa de la glucosa en suero, plasma y orina de humanos en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

Se utiliza un test por radiación ultravioleta. Método enzimático de referencia con hexoquinasa. La hexoquinasa cataliza la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato por ATP. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa oxida la glucosa-6-fosfato en presencia de NADP (Nicotin Adenin Dinucleótido Fosfato) a gluconato-6-fosfato. No se oxidan otros hidratos de carbono. La velocidad de formación de NADPH (Nicotin Adenin Dinucleótido Fosfato Reducido) durante la reacción es directamente proporcional a la concentración de glucosa y se determina fotométricamente.

Para determinar la glucosa se utilizó el suero del paciente una vez centrifugada la muestra de sangre obtenida por punción venosa, y la preparación de la muestra se hizo en los primeros 30 minutos tras la extracción de la muestra, ya que si la sangre se deja coagular tras su extracción y, reposar sin ser centrifugada a temperatura ambiente, la glucosa en suero disminuye en una tasa promedio de 7 % por hora (0,28-0,56 mmol/L ó 5-10 mg/dL).

Los analizadores Roche/Hitachi cobas c calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra.

Factores de conversión:  $\text{mmol/L} \times 18,02 = \text{mg/dL}$  y  $\text{mg/dL} \times 0,0555 = \text{mmol/L}$ . El intervalo de medición para el test es 0,11- 41,6 mmol/L (2-750 mg/dL).

El límite inferior de detección es de 0,11 mmol/L (2 mg/dL). El límite inferior de detección equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como el valor situado a tres desviaciones estándar por encima del estándar más bajo (estándar 1 + 3 DE, precisión intraensayo, n = 21).

Los valores de referencia son:

Adultos	4,11-5,89 mmol/L (74-106 mg/dL)
60-90 años	4,56-6,38 mmol/L (82-115 mg/dL)
> 90 años	4,16-6,72 mmol/L (75-121 mg/dL)

*(Glucose HK. Cobas ®. 2011)*

**El *Colesterol Total*** (CT) es un esteroide con un grupo hidroxilo secundario en la posición C3. Se sintetiza en varios tipos de tejidos, pero principalmente en el hígado y en la pared intestinal.

Las tres cuartas partes del colesterol provienen de la síntesis y sólo una cuarta parte de la ingesta.

Liebermann en 1885 y luego Burchard en 1889, fueron los primeros que determinaron el colesterol por un compuesto verde azulado a partir de

carbohidratos polímeros insaturados en presencia de ácido acético, anhídrido acético y ácido sulfúrico concentrado. Después de ellos otros como Abell y Kendall también utilizaban reactivos caústicos. En 1974, Roeschlau y Allain describieron el primer método completamente enzimático que se basa en la determinación de la 4-colestenona tras el desdoblamiento enzimático del éster de colesterol gracias a la colesterol esterasa y después de la transformación del colesterol por la colesterol oxidasa, así como la medición del peróxido de hidrógeno formado a través de una reacción de Trinder. El hecho de la optimización del desdoblamiento de los ésteres (>99,5%) permite la estandarización mediante estándares primarios y secundarios y una comparación directa con los métodos de referencia de CDC (método de comparación designado) y NIST (The National Institute of Standards and Technology).

Nosotros hemos utilizado el test proporcionado por los laboratorios ROCHE. El test de colesterol de Roche cumple con los objetivos establecidos en 1992 por los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU.

El principio del test es un método enzimático colorimétrico.

Los ésteres de colesterol se desdoblan por acción de la colesterol esterasa a colesterol libre y ácidos grasos. La colesterol oxidasa cataliza la oxidación de colesterol a colest-4-en-3-ona y peróxido de hidrógeno. En presencia de peroxidasa, el peróxido de hidrógeno formado produce la unión oxidativa del fenol y la 4-aminofenazona para formar un colorante rojo de quinona-imina.

La intensidad cromática del colorante formado es directamente proporcional a la concentración de colesterol. Se determina midiendo el aumento de la absorbancia.

La trazabilidad del método ha sido estandarizado por dilución isotópica/espectrometría de masa.

Los intervalos y límites de control deben adaptarse a los requerimientos de cada laboratorio en particular.

En los analizadores Roche/Hitachi cobas c se calcula la concentración de analito de cada muestra.

Los factores de conversión:  $\text{mmol/L} \times 38,66 = \text{mg/dl}$ ;  $\text{mg/dl} \times 0,0259 = \text{mmol/L}$ .

Hay limitaciones e interferencias en las determinaciones por presencia de ictericia, hemólisis, lipemia, fármacos u otras enfermedades.

El intervalo de medición es de 0,1-20,7 mmol/L (3,86-800 mg/dL). Límite inferior de detección es de 0,1 mmol/L (3,86 mg/dl).

Valores teóricos según el National Centers for Environmental Prediction (NCEP, 2002), Programa Nacional de Educación para el Colesterol de los EEUU (NCEP):

Nivel ideal de colesterol  $<2,2 \text{ mmol/L}$  ( $<200 \text{ mg/dl}$ )

Colesterol elevado límite 5,2-6,2 mmol/L (200-240 mg/dl)

Colesterol alto  $\geq 6,2 \text{ mmol/L}$  ( $\geq 240 \text{ mg/dl}$ )

(*Cholesterol Gen.2 Cobas ®. 2010*)

**High Density Lipoproteins (HDL).** Las lipoproteínas de alta densidad son responsables del transporte inverso del colesterol, es decir de las células periféricas al hígado.

Para determinar **el Colesterol Unido a Lipoproteínas de Alta Densidad (cHDL)** existen varios métodos, incluyendo la ultracentrifugación, la electroforesis y la cromatografía líquida de alta precisión (CLAP), que están basados tanto en la precipitación como en la determinación directa. La determinación directa del cHDL ha sido abordada desde numerosas perspectivas que incluyen tanto el uso de partículas de respuesta magnética como combinaciones de polianiones y metales, así como el uso de polietilenglicol (PEG) con anticuerpos anti-apoproteína B y anti-apoproteína CIII.

Este método automatizado destinado a la determinación directa del colesterol HDL en suero y plasma utiliza enzimas modificadas por PEG y sulfato de dextrano. La acción del PEG sobre las enzimas colesterol esterasa y colesterol oxidasa, se manifiesta como una actividad catalítica selectiva en dirección de las fracciones lipoprotéicas, con una reactividad progresiva según el esquema:

LDL < VLDL  $\approx$  quilomicrones < HDL

El test directo de Roche para la determinación del colesterol HDL cumple con las metas sentadas en 1998 por el National Institute of Health (NIH) y del National Cholesterol Education Program (NCEP) de los EEUU, en 2002. En lo relativo a un funcionamiento analítico aceptable. Los resultados obtenidos con este método se correlacionan con aquellos obtenidos por métodos basados en la precipitación y en la centrifugación.

El Principio del test: es un test colorimétrico enzimático homogéneo.

En presencia de iones de magnesio, el sulfato de dextrano forma complejos hidrosolubles, selectivamente con LDL, VLDL y quilomicrones resistentes contra las enzimas modificadas con PEG.

La concentración de cHDL se determina enzimáticamente mediante la colesterol esterasa y la colesterol oxidasa acopladas con PEG a los grupos amínicos (aprox. 40%).

La colesterol esterasa provoca el desdoblamiento de los ésteres de colesterol a colesterol libre y ácidos grasos.

En presencia de oxígeno, el colesterol es oxidado por la colesterol oxidasa a colesteno y peróxido de hidrógeno.

Bajo la acción catalítica de la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminoantipirina y HSDA(N-(2-hidroxipropilo)-3,5 dimetoxianilina sódica) para formar un colorante purpúreo azul. La intensidad del colorante es directamente proporcional a la concentración de colesterol que se mide fotométricamente.

Este método ha sido estandarizado frente al método de referencia definido por el CDC (método de comparación designado). Esta estandarización cumple con los criterios establecidos en el "protocolo de certificación para los métodos de colesterol HDL para fabricantes" del sistema nacional de referencia para el colesterol de los EEUU "CRMLN" (Cholesterol Reference Method Laboratory Network), de noviembre de 1994.

Para el control de calidad emplea el material indicado; así mismo puede emplearse otro material de control apropiado. Los intervalos y límites de control deben adaptarse a los requerimientos de cada laboratorio en particular. Los valores deben situarse dentro de los límites establecidos.

El cálculo de la concentración del HDLc en cada muestra se hace automáticamente. Los factores de conversión que utiliza: mmol/L x 38,66= mg/dl; mg/dl x 0,0259= mmol/L.

El intervalo de medición es de 0,08-3,12 mmol/L (3-120 mg/dl).

También existen limitaciones del análisis, interferencias con la presencia de ictericia, hemólisis, lipemia, concentraciones elevadas de ácidos grasos libres y de proteínas desnaturalizadas; concentraciones elevadas de inmunoglobulinas. Una función hepática anormal también afecta al metabolismo de los lípidos.

Valores teóricos (*HDL-Cholesterol plus 3rd generation. Cobas ® 2011*):

	Sin riesgo	Riesgo moderado	Alto riesgo
Mujeres	>1,68 mmol/L (>65mg/dl)	1,15-1,68 mmol/L (45-65 mg/dl)	<1,15 mmol/L (<45 mg/dl)
Hombres	>1,45 mmol/L (>55mg/dl)	0,90-1,45 mmol/L (35-55 mg/dl)	< 0,90mmol/L (<35 mg/dl)

**Triglicéridos (TG).** Los triglicéridos son ésteres de glicerol, alcohol trivalente con 3 ácidos grasos de cadenas largas. En parte son sintetizados en el hígado, en parte se ingieren con la alimentación.

Test enzimático colorimétrico: El método que hemos utilizado para la determinación de triglicéridos es el que se basa en el trabajo de Wahlefeld y utiliza una lipasa lipoproteica obtenida de microorganismos para hidrolizar completa y rápidamente triglicéridos a glicerol, con la oxidación posterior a dihidroxiacetonafofato y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno formado reacciona bajo la acción catalítica de la peroxidasa con la 4-aminofenazona y 4-clorofenol para formar un colorante rojo en una reacción de

punto final según Trinder. La intensidad cromática del colorante rojo es directamente proporcional a la concentración de triglicéridos y puede medirse fotométricamente.

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a espectrofotometría de masa por dilución de isótopo.

Para el control de calidad se siguen las mismas normas que para el cálculo del cHDL.

El cálculo se realiza de manera automática en cada muestra. Los factores de conversión:  $\text{mmol/L} \times 88,5 = \text{mg/dl}$ ;  $\text{mg/dl} \times 0,0113 = \text{mmol/L}$ .

También debemos tener en cuenta limitaciones e interferencias en la determinación: ictericia, hemólisis, lipemia, fármacos, coexistencia de otras patologías.

El intervalo de medición es 0,1-10,0 mmol/L (8,85-885 mg/dl)

Valores teóricos según National Centers for Environmental Prediction (NCEP), Programa Nacional de Educación para el Colesterol de los EEUU:

Intervalo normal:  $<2,26 \text{ mmol/L}$  ( $<200 \text{ mg/dl}$ )

*(Triglycerides. Cobas ® Roche. 2011)*

La cuantificación de **las lipoproteínas de baja densidad (Low Density Lipoproteins, LDL)** la hacemos en el suero de nuestras pacientes utilizando un reactivo proporcionado por los laboratorios ROCHE Diagnostic en el autoanalizador cobas c. Las LDL se derivan de las lipoproteínas de muy baja densidad (Very Low Density Lipoproteins, VLDL) ricas en triglicéridos, por la acción de varias enzimas lipolíticas y se sintetizan en el hígado. La eliminación de las LDL del plasma tiene lugar mayormente por las células del parénquima hepático a través de los receptores específicos de las LDL. Cuando la concentración de LDL en sangre aumenta simultáneamente a la tasa de modificación biológica, la función endotelial cesa y el sistema de monocitos/macrófagos y las células musculares lisas de la pared tisular absorben



mayor cantidad de colesterol LDL. Debido a que el LDL reviste la mayor importancia clínica, el objetivo terapéutico es reducir su nivel.

Se dispone de diferentes métodos de determinación del colesterol LDL tales como la ultracentrifugación como método de referencia, la electroforesis de lipoproteínas y la precipitación. Las clínicas estadounidenses de investigación de lípidos recomiendan combinar la ultracentrifugación y la precipitación con polianiones en presencia de cationes bivalentes. El inconveniente es la lentitud del método de precipitación y la imposibilidad de automatizarse. Además está sujeto a interferencias con sueros hiperlipémicos, especialmente ante altas concentraciones de ácidos grasos libres. Otros métodos utilizan técnicas de inmunoabsorción y centrifugación, calculando la cantidad de colesterol LDL por la fórmula de Friedewald, que se basa en dos determinaciones de colesterol, una de triglicéridos, así como una precipitación de las partículas de HDL. Este método aunque proporciona una relación estable entre el colesterol VLDL y los triglicéridos en ayunas, también aparecen mínimas cantidades de quilomicrones o lipoproteínas anormales, la fórmula proporciona valores artificialmente disminuidos de colesterol. Esto hace necesario el empleo de un método simple y confiable para la determinación directa del colesterol LDL sin tratamiento ni cálculos previos.

Este método para la determinación directa del colesterol LDL emplea la solubilización micelar selectiva del colesterol LDL por un detergente no iónico y la interacción de un compuesto de azúcar y lipoproteínas (VLDL y quilomicrones). Al añadir un detergente en el método enzimático de determinación del colesterol (reacción de acoplamiento de colesteroles-esterasa-colesterooxidasa), la actividad relativa del colesterol en las fracciones de lipoproteínas aumentan en el siguiente orden: HDL < quilomicrones < VLDL < LDL. En presencia de  $Mg^{++}$ , un compuesto de azúcar reduce considerablemente la reacción enzimática de medición del colesterol en VLDL y quilomicrones. La combinación del detergente y el azúcar permite la determinación selectiva del colesterol LDL en suero.

El método que hemos utilizado cumple con los requisitos del NECP (1995): CV total < 4%, desviación  $\leq$  4% frente al método de referencia y un error analítico total  $\leq$  12%.

Se trata de un test colorimétrico enzimático homogéneo: sobre una mezcla de ésteres de colesterol LDL y H<sub>2</sub>O actúa el detergente y la enzima colesterol-esterasa que lo desdobla en colesterol y ácidos grasos libres (mediante solubilización micelar selectiva). En presencia de oxígeno el colesterol es oxidado por la colesterol oxidasa a 4-colestenona y peróxido de hidrógeno. Bajo la acción catalítica de la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminoantipirina y HSDA: N-(2-hidroxí-3-sulfapropilo)-3,6 dimetoxianilina sódica, para formar un colorante purpúreo azul. La intensidad del colorante es directamente proporcional a la concentración de colesterol que se mide fotométricamente.

Límites e intervalos.-

El intervalo de medición: 0,10-14,2 mmol/L (3,86-548 mg/dl).

Muestras con concentraciones superiores por función de repetición del ciclo. Dilución automática 1:2 y los resultados de la muestra diluida por la función de repetición del ciclo se multiplica automáticamente por el factor 2.

El límite inferior de detección equivale a la menor concentración medible del analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como el valor situado a 3 desviaciones estándar por encima del estándar mas bajo (estándar  $1+3DE$ , repetibilidad  $n=21$ )

Los valores inferiores al límite de detección inferior ( $<0,10$  mmol/L) no son señalados por el analizador.

Valores teóricos considerando concentraciones guía para evaluar el riesgo de cardiopatía coronaria:

Óptimo  $<2,59$  mmol/L ( $<100$ mg/dl)

Casi óptimo/leve/elevado 2,59-3,34 mmol /L (100-129 mg/dl)

Límite entre normal y alto 3,37-4,12 mmol/L (130-159 mg/dl)

Alto 4,14-4,89 mmol/L (160-189 mg/dl)

Muy alto  $\geq 4,92$  mmol/L ( $\geq 190$  mg/dl)

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su colectivo de pacientes y en caso necesario, establecer sus propios valores. (*LDL-Cholesterol plus 2nd generation. Cobas ®. 2011*)

**Insulina** la hemos determinado en el suero de nuestras pacientes mediante el inmunoensayo “ECLIA” (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia concebido para ser utilizado en los inmunoanalizadores Elecsys y cobas e.

La insulina es una hormona peptídica con un peso molecular de aproximadamente 6000 daltons secretada por las células  $\beta$  del páncreas. Se incorpora a la circulación sanguínea pasando por el sistema portahipofisario y el hígado. La liberación de insulina tiene lugar regularmente de forma pulsátil y está precedida en aproximadamente 2 minutos por el ciclo correlativo de la glucosa. La molécula de insulina está compuesta por dos cadenas polipeptídicas: la cadena  $\alpha$  de 21 aminoácidos y la cadena  $\beta$  de 30. La biosíntesis de la hormona tiene lugar en las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en forma de pre-proinsulina monocatenaria que se desdobla inmediatamente a proinsulina. La proinsulina se desdobla por acción de proteinasas específicas a insulina y un péptido C, que se incorporan simultáneamente al caudal sanguíneo. Al hacerlo aproximadamente la mitad de la insulina sintetizada y una cantidad ínfima de péptido C son retenidas en el hígado. La insulina circulante se degrada mayormente en el hígado con una vida media biológica de 3-5 minutos, mientras que la inactivación o eliminación de proinsulina y péptido C tiene lugar preferentemente en los riñones.

La secuencia de aminoácidos de la insulina ha permanecido sorprendentemente constante en la evolución permitiendo, antes del desarrollo de la insulina por ingeniería genética, la aplicación exitosa de insulina bovina y porcina en el tratamiento de la diabetes mellitus. La acción de la insulina se transmite por receptores específicos y consiste en primer lugar en facilitar la absorción de azúcar por las células hepáticas, las del tejido adiposo y las de la musculatura, lo cual constituye la base de su efecto reductor de la glucemia.

La determinación de insulina en suero se aplica mayormente en pacientes que

presentan una sintomatología de hipoglucemia con el objeto de averiguar el cociente glucosa/insulina, así como para aclarar cuestiones relacionadas con la secreción de insulina, como por ejemplo en el test de tolbutamida o la prueba de glucagón, o bien para evaluar pruebas orales de tolerancia de glucosa o de provocación de hambre. Aunque la aptitud del páncreas para sintetizar insulina se evalúa frecuentemente mediante la determinación del péptido C, tampoco entonces puede prescindirse de la determinación de insulina. La insulina de origen no humano, administrada de forma terapéutica, puede ocasionar la formación de anticuerpos antiinsulina, en cuyo caso la concentración de insulina en suero indica la cantidad de hormona libre y biológicamente eficaz, mientras que la determinación de péptido C representa la secreción total de insulina endógena del paciente. Cuando la concentración de insulina libre biológicamente activa es demasiado pequeña, puede generarse una DM. Sus causas pueden ser : la destrucción de las células beta (DMT1), una disminución en la efectividad de la insulina o en la capacidad de síntesis del páncreas (DMT2), la existencia de anticuerpos antiinsulina circulantes, la liberación retardada de la insulina o bien la carencia o insuficiencia de receptores de insulina. Por regla general la hipoglucemia se debe frecuentemente a una secreción de insulina autónoma e irregular, estado que se produce por la inhibición de la gluconeogénesis, por ejemplo como consecuencia de una insuficiencia hepática o renal grave, de un adenoma insular o de un carcinoma. La hipoglucemia también puede provocarse consciente o inconscientemente (hypoglycaemia factitia). El metabolismo del 3% de las personas con una tolerancia reducida a la glucosa empeora con el paso del tiempo en sentido de una diabetes mellitus.

El test que hemos empleado para la determinación de insulina en suero es el test Elecsys Insulin que emplea dos anticuerpos monoclonales de interacción específica para la insulina humana.

El principio del test: se basa en una técnica sándwich de una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: La insulina de 20 µL de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado específico anti-insulina y un anticuerpo monoclonal específico anti-insulina marcado con quelato de rutenio<sub>1</sub> forman un complejo

sándwich.

- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo. 1) [Quelato Tris (2-2'-bipiridina) rutenio (II)] (Rbpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>.

Sólo se analizaron y consideraron las muestras recogidas en tubos estándar de muestra que contenían gel de separación. Se tuvo en cuenta la hemólisis ya que los eritrocitos liberan las peptidasas que degradan la insulina. Los resultados se validaron siguiendo el criterio de recuperación dentro de 90-110% del valor sérico o bien, la pendiente 0,9-1,1 + intersección dentro de  $> \pm 2$  veces la sensibilidad analítica (LID) + coeficiente de correlación  $> 0,95$ . Tras la recogida se sometieron a proceso de congelación a -20°C. Congeladas una sola vez.

Previo a la determinación de la insulina el reactivo se sometió a su calibración y control en el autoanalizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros del test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo, o manualmente cuando el autoanalizador no los lee. Antes de su uso se atemperan y se evita la formación de espuma. El autoanalizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los frascos.

- Se calibró según lo requerido: Su trazabilidad fue estandarizada frente al primer estándar de referencia (IRP) 66/304 de la OMS (NIBSC). Cada reactivo del test Elecsys Insulin contiene un código de barras que incluye toda la información

específica necesaria para la calibración del lote de reactivos. La curva máster preestablecida es adaptada al analizador a través de Insulin CalSet. Se debe realizar una calibración por lote con reactivos frescos y registrados como máximo 24 horas antes en el analizador.

- El control de calidad se hizo utilizando PreciControl Universal después de la calibración y de cada estuche de reactivos. Los intervalos límites de control se adaptaron a las necesidades individuales del laboratorio. Los resultados estaban dentro de los límites definidos y se cumplieron las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes. También se tuvieron en cuenta las posibles reacciones cruzadas.

Para el cálculo el analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en  $\mu\text{U/mL}$  o  $\text{pmol/L}$ ). Factores de conversión:  $\mu\text{U/mL} \times 6.945 = \text{pmol/L}$

El Intervalo de medición es de  $0.2\text{-}1000 \mu\text{U/mL}$  ó  $1.39\text{-}6945 \text{ pmol/L}$  (definido por el límite de detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al límite de detección se indican como  $< 0.2 \mu\text{U/mL}$  ( $< 1.39 \text{ pmol/L}$ ). Los valores superiores al límite de detección se indican como  $> 1000 \mu\text{U/mL}$  ó  $> 6945 \text{ pmol/L}$ .

El límite inferior de detección:  $0.2 \mu\text{U/mL}$  ( $1.39 \text{ pmol/L}$ ) y equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como la concentración situada a 2 desviaciones estándar por encima del estándar más bajo (calibrador máster, estándar 1 + 2 DE, estudio de repetibilidad,  $n = 21$ ).

Los valores de referencia se establecen a partir de exámenes realizados con el test Elecsys Insulin a partir de las muestras de 57 personas sanas en ayunas:  $2.6\text{-}24.9 \mu\text{U/mL}$  ( $17.8\text{-}173 \text{ pmol/L}$ ). (*Insulin Cobas® 2010*)

### ***Hormona Folículo Estimulante (FSH).***

Hemos utilizado un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la hormona estimulante de los folículos en suero y plasma humanos.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence

immunoassay)"ECLIA" está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y cobas e. La FSH junto a la LH pertenece a la familia de las gonadotropinas. Ambas hormonas regulan y estimulan de manera sinérgica el crecimiento y la función de las gónadas (ovarios y testículos). Es una glucoproteína que consta de dos subunidades (las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ ). Su peso molecular aproximado es de 32000 daltons.

Las gonadotropinas regulan el ciclo de la menstruación femenina. Las células gonadotropas de la hipófisis anterior liberan de forma pulsátil la FSH y la LH. Las concentraciones de las hormonas en circulación están controladas por hormonas esteroides a través de su retroacción negativa en el hipotálamo. En los ovarios, la FSH y la LH estimulan el crecimiento y la maduración del folículo y, con ello, la biosíntesis de estrógenos en los folículos. Hacia la mitad del ciclo, la concentración de FSH alcanza un pico, aunque en menor grado que la LH. Los valores de la FSH se elevan durante la menopausia debido a modificaciones de la función ovárica así como por la disminución de la secreción de estrógenos.

La determinación de la concentración de FSH sirve para el reconocimiento de trastornos funcionales en el eje hipotálamo, hipófisis y gónadas. La determinación combinada de LH y FSH está indicada en los siguientes casos: enfermedades congénitas con aberraciones cromosómicas, en caso de ovarios poliquísticos y del síndrome climatérico, así como para detectar las causas de la amenorrea.

El test Elecsys FSH emplea anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra la FSH humana. Las reacciones cruzadas con la LH, TSH, hCG, hGH y la hPL son tan mínimas que pueden ignorarse.

El test se basa en una técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: 40  $\mu$ L de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti-FSH y un anticuerpo específico monoclonal anti-FSH marcado con quelato de rutenio a 2+3 forman un complejo sándwich.
- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo. a) [Quelato Tris (2-2'-bipiridina) rutenio (II)] (Rubpy)

Se determinó en el suero de las pacientes obtenido en tubos con gel separador Analizador utilizando MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602:

Es necesario emplear la solución PreClean M. Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20°C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los frascos.

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente a la prueba Enzymun-Test FSH, estandarizada a su vez frente al segundo estándar de referencia IRP 78/549 de la OMS.

Cada reactivo de Elecsys FSH contiene un código de barras que incluye toda la información específica necesaria para la calibración del lote de reactivos. La curva máster preestablecida es adaptada al analizador a través de FSH CalSet II.

Se ha efectuado una calibración por cada lote de reactivos fresco.

Para el control de calidad se empleó PreciControl Universal. Los controles de los diferentes intervalos de concentración se efectuaron junto con el test en determinaciones simples con cada estuche de reactivos y después de cada calibración. Los intervalos y límites del control se adaptaron a los requerimientos



particulares del laboratorio. Los resultados estaban dentro de los límites definidos. Se cumplieron las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

El analizador calculó automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en mUI/mL ó UI/L).

Los resultados del ensayo se han interpretado conjuntamente con el historial médico de cada paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

El Intervalo de medición es de 0.100-200 mUI/mL (definido por el límite de detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al límite de detección inferior se indican como < 0.100 mUI/mL. Los valores superiores al límite de detección se indican como > 200 mUI/mL.

Límite inferior de detección: < 0.100 mUI/mL que equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como la concentración situada a 2 desviaciones estándar por encima del estándar más bajo (calibrador máster, estándar 1 + 2 DE, estudio de repetibilidad, n = 21).

		FSH (mU/ml)		
Probandos	N	Percentiles		
	Mujeres	50	5	95
Fase folicular	376	6,9	3,5	12,5
Fase ovulatoria	56	12,3	4,7	21,5
Fase lútea	349	3,6	1,7	7,7
Posmenopausia	181	67,0	25,8	134,8

El cociente LH/FSH: ha sido calculado a partir de los resultados obtenidos con los tests Elecsys LH y Elecsys FSH en muestras de mujeres sanas en edad reproductora. Se han calculado las siguientes medianas:

Fase folicular: 0.82 (n = 315)

Fase luteínica: 1.12 (n = 279)

Una comparación entre el método Elecsys FSH (y) y el test Enzymun-Test FSH (x) basada en un colectivo de pacientes clínicos ha dado las siguientes correlaciones (en mUI/mL):

La concentración de las muestras se situó entre aprox. 0.65-152 mUI/mL. Cantidad de muestras medidas: 160.

*(Hormona estimulante de los folículos Cobas® 2010)*

### ***Proteína C Reactiva (PCR), C Reactive Protein***

Los procesos que cursan con infección, inflamación o neoplasias malignas, se asocian con una fuerte respuesta de fase aguda de la proteína C reactiva y de otros reactantes de fase aguda. La respuesta de la PCR frecuentemente precede a los síntomas clínicos, incluyendo la fiebre. En individuos normales sanos, sólo se detectan vestigios de PCR con niveles de hasta 5 mg/L. Al iniciarse la respuesta de fase aguda, la concentración sérica de la PCR aumenta rápida y acentuadamente. Las alteraciones de la concentración pueden detectarse tras 6 a 8 horas, mientras que el valor máximo se alcanza pasadas 24 a 48 horas. Niveles que superan hasta en mil veces los valores normales, se asocian con fuertes estímulos como el infarto de miocardio, los traumatismos serios, las intervenciones quirúrgicas o las neoplasias malignas.

La PCR activa la vía clásica del complemento. La semivida de la PCR alcanza sólo unas cuantas horas, por lo cual constituye una herramienta sumamente útil para el seguimiento clínico. En el seguimiento de algunos procesos patológicos, los niveles de PCR permiten comprobar si el paciente se recupera normalmente (los niveles disminuyen hasta ser normales) o, si sufre complicaciones inesperadas (los niveles permanecen altos). La medición de los cambios en la concentración de PCR proporciona información útil para diagnosticar el grado de agudeza y seriedad de la enfermedad. Además, permite evaluar la aparición de complicaciones durante su curso y establecer hipótesis acerca de su origen. Generalmente, la persistencia de una concentración sérica elevada de PCR significa un pronóstico grave que suele indicar la presencia de una infección fuera de control. La determinación de la PCR permite sustituir la clásica determinación

de la velocidad de sedimentación globular (VSG), ya que la PCR responde rápidamente a los cambios en la actividad de la enfermedad y se correlaciona bien con la VSG.

Reactivo.- Utilizamos reactivo para Test in vitro para la determinación cuantitativa de la proteína C-reactiva en suero y plasma humanos con los sistemas Roche/Hitachi cobas c. La manipulación del reactivo se llevó a cabo según las indicaciones del fabricante.

La calibración y control de calidad del reactivo, se realizaron según las normas del fabricante y de los laboratorios, respectivamente.

El Principio del test.- Prueba inmunturbidimétrica potenciada con partículas. La PCR humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-PCR. El precipitado se determina por turbidimetría.

La recogida de muestras se hizo en tubos recomendados para la misma y en nuestro caso utilizamos suero.

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente a la preparación de referencia BCR470/CRM470 (RPPHS – Preparación de referencia para proteínas en suero humano) del IRMM (Instituto para materiales y mediciones de referencia).

Cálculo.- Los analizadores Roche/Hitachi cobas c calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra.

Factores de conversión:  $\text{mg/L} \times 0.1 = \text{mg/dL}$   $\text{mg/dL} \times 10 = \text{mg/L}$

Limitaciones del análisis e interferencias.- La interferencia con algunos procesos como: ictericia, hemólisis, lípidos, factor reumatoideo no fue significativa.

#### Límites e intervalos

Intervalo de medición.- 1.00-250 mg/L (0.1-25 mg/dL)

Determinar las muestras con concentraciones superiores a través de la función de repetición del ciclo. En este caso las muestras se diluyen de 1:3. Los resultados de las muestras diluidas usando la función de repetición del ciclo se multiplican

automáticamente por el factor 3.

Límites inferiores de medición.- Límite inferior de detección del test 1.00 mg/L (0.1 mg/dL)

El límite inferior de detección equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como la concentración situada a tres desviaciones estándar por encima del estándar más bajo (estándar 1 + 3 DE, precisión intraensayo, n = 21).

Valores teóricos.-

Adultos  $11 < 5 \text{ mg/L}$  ( $< 0.5 \text{ mg/dL}$ )

Neonatos  $12 \text{ 0 días} < 0.6 \text{ mg/L}$  ( $< 0.06 \text{ mg/dL}$ )  $1 \text{ día} < 3.2 \text{ mg/L}$  ( $< 0.32 \text{ mg/dL}$ )  $1 \text{ semana} < 1.6 \text{ mg/L}$  ( $< 0.16 \text{ mg/dL}$ )

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores. (CRPLX. Cobas®. 2010)

### **Codificación y tabulación**

Para estadio reproductivo hemos utilizado: 0="Regular", 1="Perimenopaus" y 2="Menopaus".

En cuanto al tratamiento de HTA, tratamiento de DM, tratamiento de dislipemia (DL), Obesidad y resistencia insulina (RI): 0=NO, 1=SI.

### **Consideraciones éticas**

Se les entregó nota informativa de Consentimiento informado (anexo I y III) ), previo a realizar entrevista , donde se recogen datos del estudio, normas de confidencialidad y posibilidad de revocación .Se respetaron las normas de la Declaración de Helsinki manteniendo la confidencialidad de los datos según la ley de protección de datos (Ley Orgánica 5/92 de 29 de Octubre sobre la regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, modificada por la

Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre , de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre , básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de referencia del Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina, donde fueron analizadas las muestras. Todas las participantes dieron su consentimiento informado por escrito (Anexo I y III)

## **ANÁLISIS DE DATOS**

Para el análisis univariante descriptivo de variables cualitativas se tomaron las frecuencias y porcentajes.

En las variables de tipo cuantitativo entre las medidas de tendencia central se estudió la media y desviación estándar (DS).

Con la prueba de Kruskal Wallis comparamos medias de variables con distribuciones no paramétricas.

En el análisis bivalente de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba de coeficiente de correlación de Pearson.

La comparación de medias entre dos grupos se analizó mediante t de Student y U de Mann-Whitney según fuera necesario.

El análisis de las variables categóricas, con más de tres niveles, con el test de ANOVA.

El programa estadístico usado fue SPSS (versión 15.0) y Epidat.

La significación estadística se estableció en el 5%.

El test de Bonferroni se utilizó para comparaciones múltiples.

Se utilizó el test exacto de Fisher y/o la corrección Yates, según fuera necesario.

# RESULTADOS

## 1.- Tamaño de la muestra

El tamaño muestral calculado fue de 316 mujeres de las que 45 no contestaron, de 36 que si lo hicieron, el teléfono no les correspondía, 50 desde el principio se negaron a participar, y 1 había sido éxitus. De las 184 entrevistadas 7 fueron excluidas por enfermedad sistémica grave y 32 no se realizaron la extracción.

La población con la que hacemos el estudio y el análisis de datos fue de 145, que son las que se realizaron la extracción de sangre, una vez entrevistadas, previa firma del consentimiento informado.

De las 145 mujeres 52 (35,9%) tenían ciclos regulares, 43 (29,7%) eran perimenopáusicas y 50 (34,5%) menopáusicas. Tabla IX y gráfico 1.

## 2.- Datos demográficos

La media de edad de nuestra muestra fue de  $49 \pm 8$ . La edad media en las menopáusicas es de  $57 \pm 6$ , en las perimenopáusicas  $49 \pm 3$  y en las que tienen ciclos regulares de  $42 \pm 5$ . Tabla I.

Hay significación estadística entre los grupos  $p < 0,05$ , según el test de Bonferroni para comparaciones múltiples. Tabla II.

	Ovulación											
	menopáusicas			perimenopáusicas			regular			Total		
	Total	Media	DS	Total	Media	DS	Total	Media	DS	Total	Media	DS
edad	50	57	6	43	49	3	52	42	5	145	49	8

**Tabla I. Edad y DS de las mujeres según estadio reproductivo**

	Ovulación		
	menopáusicas	Perimenopáusicas	regular
	(A)	(B)	(C)
edad	B C	C	

**Tabla II. Significación estadística de la edad intergrupos**

### **3.- Exploración física y medidas antropométricas**

El peso medio estaba en 69,96 Kg y la desviación típica de  $\pm 13,68$ , con una talla media de  $1,57 \pm 0,06$ . El perímetro de cintura (PC) medio fue de  $90,87 \pm 12,71$ . El perímetro de cadera (PCad)  $107,01 \pm 10,74$ . Tabla III

En la tabla IV se detallan las medias y DS de las variables antropométricas según cada estadio reproductivo. Podemos ver cómo las mujeres con menopausia tienen una media de peso (Kg) mayor  $71.43 \pm 13.49$  que en las que tienen ciclos regulares  $69.43 \pm 15.06$ , aunque en las perimenopáusicas es ligeramente inferior  $68.90 \pm 12.25$  que en las que tienen ciclos regulares.

El PC (cm) es menor en las que tienen ciclos regulares  $87.62 \pm 13.39$  y va aumentando a medida que se acercan a la menopausia, en perimenopáusicas  $89.00 \pm 10.82$ , y en menopáusicas  $95.87 \pm 12.16$ . En la tabla de correlaciones (tabla LVIII) podemos ver que hay significación estadística  $p < 0,001$  entre la situación reproductiva y el PC.

El Pcad (cm) tiene una media menor en las perimenopáusicas  $104.56 \pm 10.91$  y algo mayor en las que tienen ciclos regulares,  $106.49 \pm 10.82$ , pero en las menopáusicas es aún mayor que en estas últimas  $109.67 \pm 10.11$ . La significación estadística con el estadio reproductivo fue de  $p = 0,141$ . Tabla LVIII

	Total	Media	DS
Peso (kg)	145	69.96	13.68
Talla (m)	145	1.57	0,06
P.Cintura (cm)	145	90.87	12.71
P.Cadera (cm)	145	107.01	10.74

**Tabla III. Media y DS de las variables antropométricas en el total de mujeres**

	Ovulación								
	Menopáusicas			Perimenopáusicas			Regular		
	Total	Media	DS	Total	Media	DS	Total	Media	DS
Peso (kg)	50	71.43	13.49	43	68.90	12.25	52	69.43	15.06
Talla (m)	50	1.55	.06	43	1.58	.05	52	1.59	0.07
P.Cintura (cm)	50	95.87	12.16	43	89.00	10.82	52	87.62	13.39
P.Cadera (cm)	50	109.67	10.11	43	104.56	10.91	52	106.49	10.82

**Tabla IV. Media y DS de las variables antropométricas según estadio reproductivo**

El índice de masa corporal (IMC) en las que tenían ciclos regulares fue normal en 22 mujeres (42,3%), 14 (26,9%) tenían sobrepeso y 16 (30,8%) obesidad. En las perimenopáusicas con peso normal hay 14 (32,6%), con sobrepeso 18 (42,9%) y con obesidad 11 (25,6%). En las menopáusicas 8 (16%) tenían peso normal, 19 (38%) sobrepeso y 23 (46%) obesidad. Tabla XXVI.

Hay sobrepeso en la mayoría de las mujeres de nuestra muestra con significación estadística entre los grupos, tabla XXIII, siendo mayor en las menopáusicas pero también en las perimenopáusicas ( $p=0,008$ ).

Obesidad propiamente tal también es mayor en las mujeres que tienen menopausia aunque no haya significación estadística,  $p<0,096$ . Tabla XXV.



De las 145 mujeres 116, lo que supone un 80%, tienen un PC  $\geq$  de 80 cm, definido como obesidad central y sólo 29 (20%) tienen un PC normal; de las 116 que tienen obesidad central, 35 (30,17%) tienen ciclos regulares, otras 35 (30,17%) son perimenopáusicas y 46 (39,66%) menopáusicas. La mayoría de las mujeres de nuestra muestra tienen obesidad central (OC) y como podemos ver el número de mujeres que la padecen aumenta a medida que nos acercamos a la menopausia. Tabla XXX.

El PC es menor en las mujeres que tienen ciclos regulares con respecto a las perimenopáusicas y menopáusicas con significación estadística intergrupos de  $p=0,007$ . Tabla XXXI

#### **4.- Variables clínicas**

La TAS media es  $119,2 \pm 15,2$ . La TAD es  $71,3 \pm 9,1$ . Tabla V.

En las menopáusicas la media y DS de la TAS es de  $126,4 \pm 14,5$  y de la TAD de  $74,2 \pm 9,7$ . En las perimenopáusicas la media y DS para la TAS es  $115,6 \pm 14,0$  y la de la TAD  $70,6 \pm 8,6$ . En las que tienen ciclos regulares la media y DS de la TAS es  $115,2 \pm 14,7$  y la de TAD de  $69,2 \pm 8,3$ . Tabla V.

Utilizando el test de Bonferroni para comparaciones múltiples, hay significación estadística entre grupos para la TAS ( $p<0,05$ ), en cambio la TAD es significativa estadísticamente con  $p<0,05$  entre mujeres menopáusicas y aquellas que tenían ciclos regulares pero no lo es para las que están en la perimenopausia. Tabla VI.

	Ovulación											
	menopáusicas			perimenopáusicas			regular			Total		
	Total	Media	DS	Total	Media	DS	Total	Media	DS	Total	Media	DS
TA sistólica	50	126.4	14.5	43	115.6	14.0	52	115.2	14.7	145	119.2	15.2
TA diastólica	50	74.2	9.7	43	70.6	8.6	52	69.2	8.3	145	71.3	9.1

**Tabla V. Media y DS de TAS y TAD según estadio reproductivo**

	Ovulación		
	menopáusicas	perimenopáusicas	Regular
	(A)	(B)	(C)
TA sistólica	B C		
TA diastólica	C		

**Tabla VI. Significación estadística para la TA intergrupos**

## 5.- Análisis de sangre

En la tabla VII se detallan las medias y DS de las variables bioquímicas.

La glucemia basal media fue de 96,42 mg/dl  $\pm$  22,15.

El Colesterol total (CT) medio fue de 201,09 mg/dl  $\pm$  40,69

El HDL medio es 62,76 mg/dl  $\pm$  12,74.

El LDL medio es 121,40 mg/dl  $\pm$  37,57.

La media de TG es 98,40 mg/dl  $\pm$  61,97.

La insulinemia basal ( $\mu$ U/ml) es de 8,75  $\pm$  5,37.

La FSH media es de 37,63 mUI/ml  $\pm$  36,17.

La media para PCR fue de 2,56 mg/dl  $\pm$  2,82.

	Total	Media	DS
Glucemia B(mg/dl)	145	96.42	22.15
CT (mg/dl)	145	201.09	40.69
HDL (mg/dl)	145	62.76	12.74
LDL (mg/dl)	145	121.40	37.57
TG (mg/dl)	145	98.40	61.97
Insulina( $\mu$ U/ml)	145	8.75	5.37
Indice HOMA	145	2.23	1.97
FSH (mUI/ml)	145	37,63	36,17
PCR (mg/dl)	145	2,56	2.82

**Tabla VII. Media y DS de las diferentes variables bioquímicas**

En la tabla VIII podemos ver como en algunas variables la media aumenta en las mujeres menopáusicas (Glucemia Basal, LDL, índice HOMA y FSH), en cambio otras variables como el CT, TG e Insulina, aumentan su valor medio en la perimenopausia, y en cambio en las que tienen ciclos regulares la única variable que aumenta su valor medio es el HDL, que es lo lógico.

La PCR intergrupos tiene una significación estadística de  $p=0,099$ . Tabla XIII.

En la tabla de correlaciones, tabla LVIII, que hay significación estadística entre la situación reproductiva para las variables analíticas de FSH y los TG, con  $p<0,01$ . Para LDL es de  $p=0,031$  y para HDL de  $p=0,528$ .

	Ovulación								
	menopáusicas			perimenopáusicas			Regular		
	Total	Media	DS	Total	Media	DS	Total	Media	DS
Glucemia B(mg/dl)	50	104.42	34.21	43	91.63	9.89	52	92.69	9.18
CT	50	205.92	47.12	43	210.81	39.29	52	188.40	31.67
HDL	50	62.94	12.92	43	60.44	13.28	52	64.50	12.04
LDL	50	128.12	38.45	43	124.69	43.27	52	112.21	29.72
TG	50	105.04	48.35	43	122.23	87.47	52	72.31	32.89
Insulina( $\mu$ U/ml)	50	8.51	4.35	43	9.05	4.32	52	8.72	6.90
Indice HOMA	50	2.44	2.55	43	2.15	1.25	52	2.11	1.84
FSH	50	62.12	34.13	43	44.51	35.79	52	8.40	4.53

**Tabla VIII. Media y desviación típica de las diferentes variables bioquímicas según estadio reproductivo**

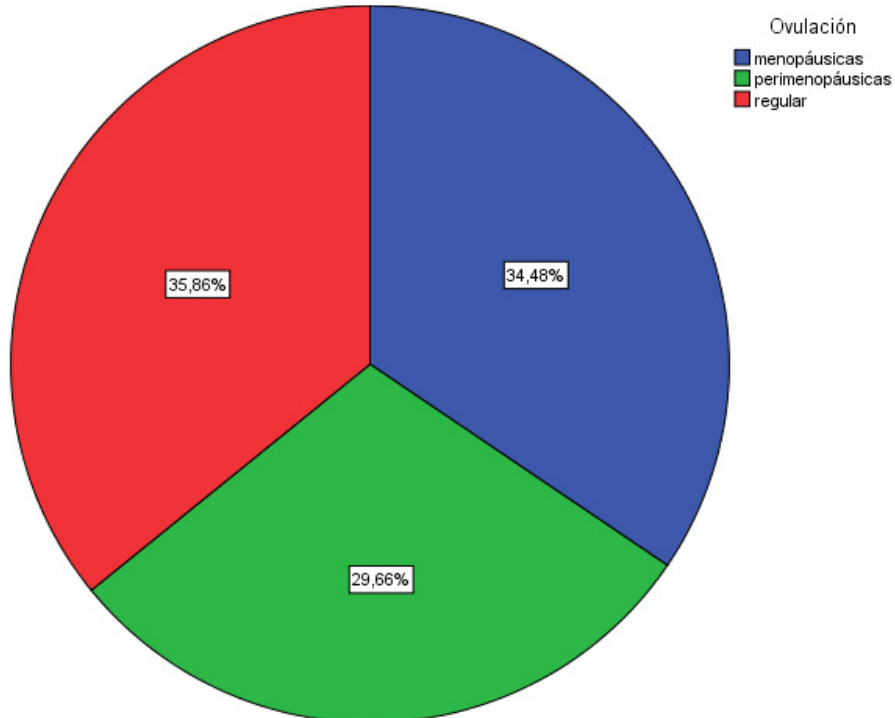
## 6.- SITUACIÓN REPRODUCTIVA

### 6.1.- Distribución de mujeres en los diferentes grupos

- De las 145 mujeres 52 (35,9 %) tenían ciclos regulares, 43 (29,7%) eran perimenopáusicas y 50 (34,5%) menopáusicas. **Tabla IX y gráfico 1.**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Regular	52	35,9
	Perimenopaus	43	29,7
	Menopaus	50	34,5
	Total	145	100,0

**Tabla IX. Distribución de mujeres en los diferentes grupos**



**Gráfico 1. Representación en porcentajes de la situación reproductiva de las mujeres**

## **6.2.- Hormona Folículo estimulante (FSH), concentración según estadio reproductivo**

La concentración de FSH en la mujer es diferente según la etapa reproductiva en la que se determine. En las mujeres de nuestra muestra vemos como va aumentando a medida que nos acercamos a la menopausia, así en las mujeres con ciclos regulares la media y DS de la concentración de FSH es de  $8.40 \pm 4.53$ , en las perimenopáusicas  $44.51 \pm 35.79$  y en las menopáusicas  $62.12 \pm 34.13$ . Podemos ver que en las menopáusicas es casi 8 veces más elevada que cuando tienen ciclos regulares. Tabla X. Representado en el Gráfico 2.

		FSH		
		Total	Media	DS
Ovulación	menopáusicas	50	62.12	34.13
	perimenopáusica	43	44.51	35.79
	Regular	52	8.40	4.53
	Total	145	37.63	36.17

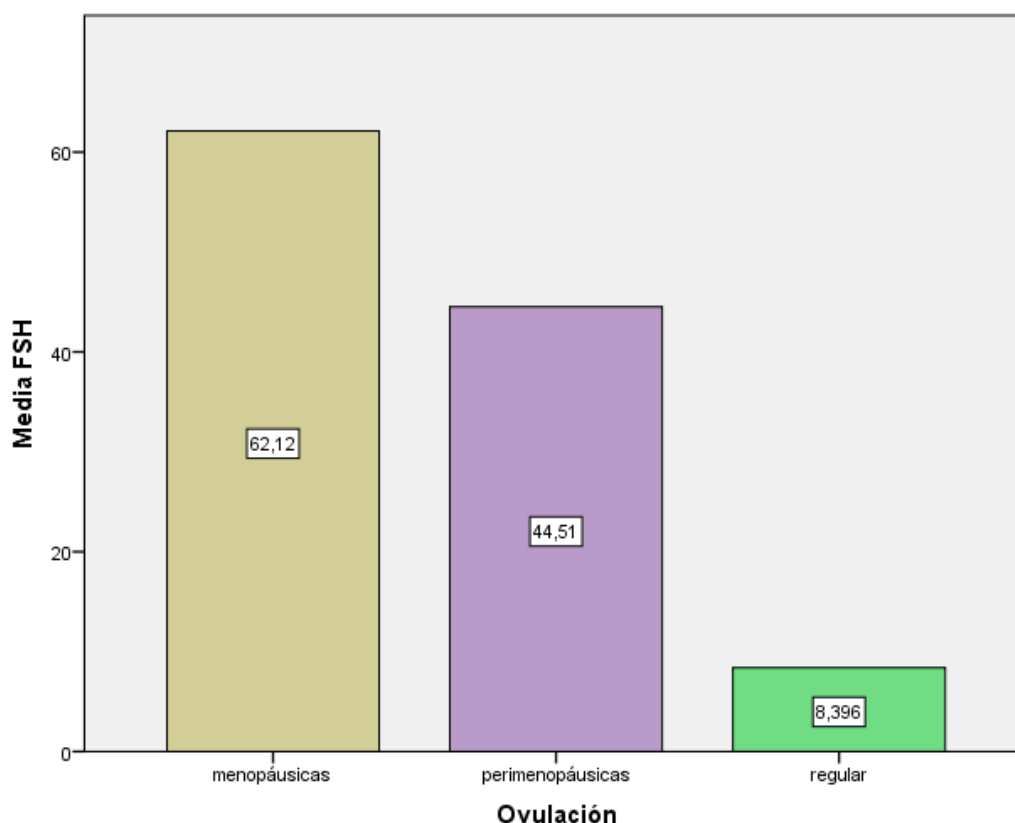
**Tabla X. Media y DS de FSH en los diferentes grupos**

El valor de la FSH se correlaciona de manera directa con la edad reproductiva y en las mujeres de nuestro estudio es estadísticamente significativa con  $p < 0,001$ .

**Tabla XI**

FSH	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	76456,052	2	38228,026	48,503	,0,001

**Tabla XI. Significación estadística para FSH intergrupos**



**Grafico 2. Representación valor medio FSH según los grupos**

### **6.3.- Relación situación reproductiva y obesidad**

#### **6.3.1.- Obesidad según IMC**

El valor medio del IMC es de 28,13 (dentro del rango de sobrepeso según la OMS), con una DS de  $\pm 5,95$ . El valor medio del IMC en las que tienen ciclos regulares es de  $26,96 \pm 7,06$  en las perimenopáusicas  $27,78 \pm 5,19$  y en las menopáusicas de  $29,64 \pm 5,02$ . Podemos ver que la media del IMC aumenta a medida que nos acercamos a la menopausia. Tabla XII.

El sobrepeso prevalece frente a las que tienen peso normal, llegando a ser más de las dos terceras partes del total de mujeres de nuestra muestra, 101 (69,65%) frente a 44 (30,35%). Tablas XIV y XVIII. De las 101 mujeres que tienen

sobrepeso la mayoría son menopáusicas, 42 (41,58%) frente a 29 (28,71%) perimenopáusicas y otras 30 (29,70%) con ciclos regulares. Tabla XIV Así mismo en las menopáusicas el sobrepeso prevalece frente al peso normal, ya que está presente en 42 (84,0%) de las mujeres de este grupo, frente a 8 (16,0%) que tienen peso normal. Tabla XIV y XVIII y gráfico 3.

Encontramos significación estadística en las mujeres que tienen sobrepeso,  $IMC \geq 25$ , entre los diferentes grupos con  $p=0,008$ , como podemos ver en la tabla XV.

Con obesidad hay 50 (34,5%), de las que 16 (30,8%) tienen ciclos regulares, 11 (25,6%) son perimenopáusicas y 23 (46%) menopáusicas. Tabla XVI. Más de la tercera parte de las mujeres de nuestra muestra son obesas, 34,5% y de ellas, la mayor parte de estas corresponden al grupo de menopausia, el 46%. Tabla XVI y XVIII. Gráfico 4.

Podemos ver que en las mujeres menopáusicas con obesidad aunque no hay significación estadística, hay tendencia a la significación,  $p=0,096$ . Tabla XVII.

OvulacionNum	Media	N	Desv. típ.
Menopausia	29,6440	50	5,02465
Perimenopausia	27,7883	43	5,19044
Regular	26,9630	52	7,06501
Total	28,1322	145	5,95394

**Tabla XII. Media y DS del IMC según estadio reproductivo**



	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos (Combinados)	135,097	2	67,549	2,298	,104

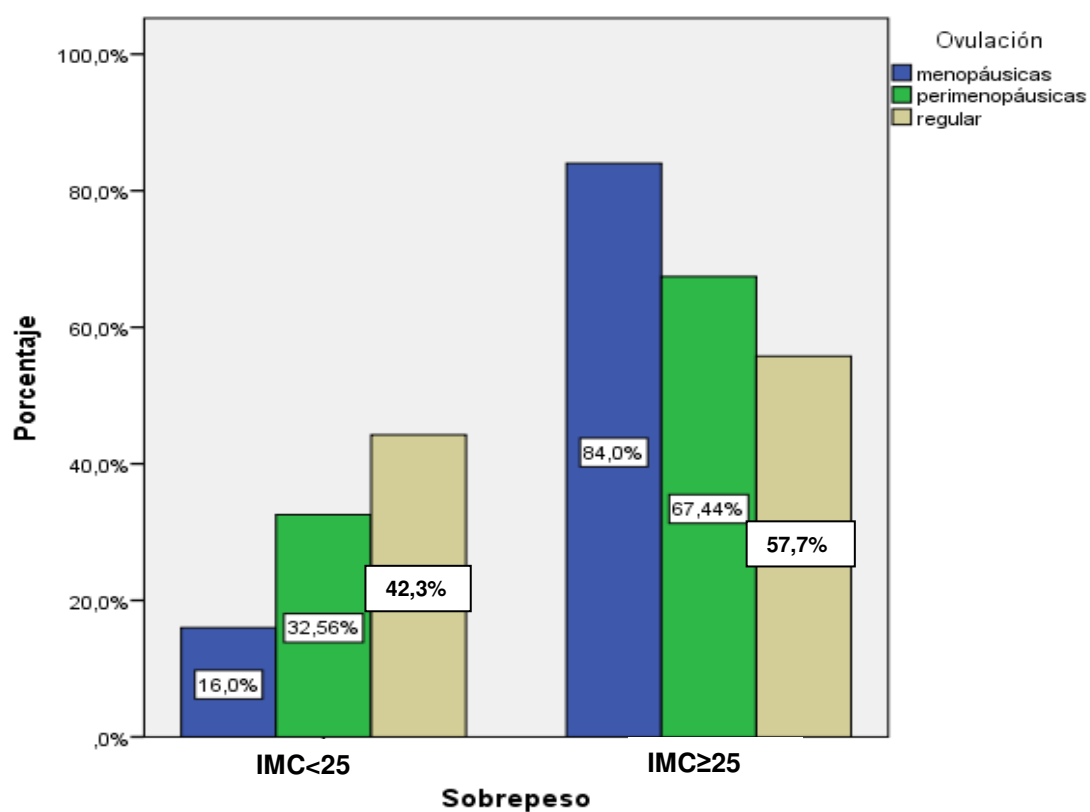
**Tabla XIII. Significación estadística del IMC intergrupos (valor numérico por Anova)**

		Ovulación			Total
		Menopáusicas	Perimenopáusicas	Regular	
Sobrepeso	IMC<25 Recuento	8	14	22	44
	%	16,0%	32,6%	42,30%	30,35%
	IMC≥25 Recuento	42	29	30	101
	%	84,0%	67,4%	57,70%	69,65%
Total	Recuento	50	43	52	145
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla XIV. Mujeres con sobrepeso según situación reproductiva**

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	9,558	2	,008	,008		

**Tabla XV. Significación estadística de mujeres con sobrepeso (IMC $\geq$ 25Kg/m<sup>2</sup>)**



**Gráfico 3. Representación de mujeres con sobrepeso según situación reproductiva**

			Ovulación			Total
			menopáusicas	Perimenopáusicas	Regular	
IMC (Kg/m2)	IMC<30	Recuento	27	32	36	95
		%	54,0%	74,4%	69,2%	65,5%
	IMC≥30	Recuento	23	11	16	50
		%	46,0%	25,6%	30,8%	34,5%
Total		Recuento	50	43	52	145
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla XVI. Obesidad por IMC según la situación reproductiva (IMC≥30 \* OvulacionN).**

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	4,761	2	,092	,096		

**Tabla XVII. Significación estadística para la obesidad por IMC según estadio reproductivo**

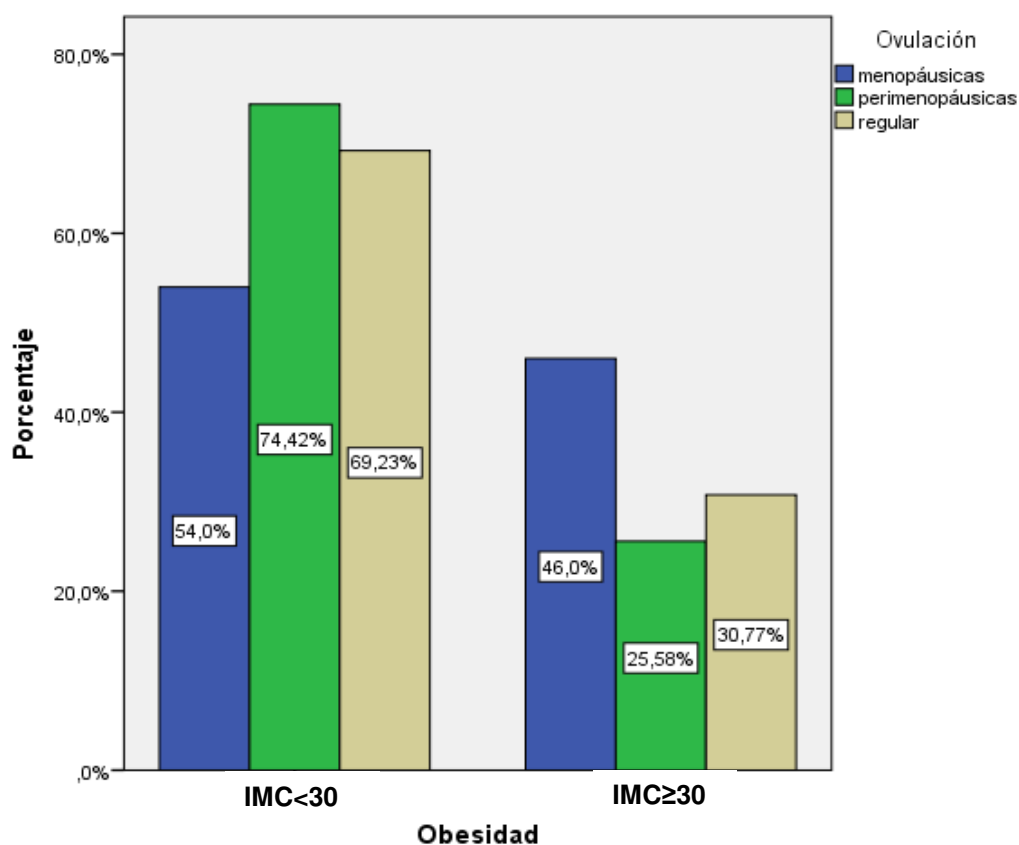


Gráfico 4. Representación gráfica de la Obesidad por IMC según los grupos.

			IMC_CLAS			Total
			Normal	Sobrepeso	Obesidad	
Estadio	Regular	Recuento	22	14	16	52
		% dentro de Estadio	42,3%	26,9%	30,8%	100,0%
	Perimenopaus	Recuento	14	18	11	43
		% dentro de Estadio	32,6%	41,9%	25,6%	100,0%
	Menopaus	Recuento	8	19	23	50
		% dentro de Estadio	16,0%	38,0%	46,0%	100,0%
Total	Recuento	44	51	50	145	
	% dentro de Estadio	30,3%	35,2%	34,5%	100,0%	

Tabla XVIII. Distribución de los diferentes grados de obesidad, por IMC, según estadio reproductivo

En la tabla XIX están representados los diferentes grados de obesidad, según el IMC, de todas las mujeres que participaron en nuestro estudio, distribuidas por su situación reproductiva, y donde podemos ver que es más prevalente en las mujeres con menopausia 46,0%, frente a aquellas que están en la perimenopausia, 22,0%, ó a las que tienen sus ciclos de forma regular, 32,0%. El sobrepeso también prevalece en las menopáusicas, 37,25%, si lo comparamos con las perimenopáusicas, 35,29%, o con las que tienen ciclos regulares, 27,45%. En cambio en las que tienen ciclos normales prevalece un IMC también normal, 50,0%, frente a un 31,82% de mujeres con sobrepeso y sólo un 18,18% de obesidad.

	Menopáusicas	Perimenopáusicas	Regular	Total
Normal	18,18%	31,82%	50%	100%
Sobrepeso	37,25%	35,29%	27,45%	100%
Obesidad	46%	22%	32%	100%

**Tabla XIX. Porcentaje de mujeres con peso normal, sobrepeso y obesidad según estadio reproductivo**

### **6.3.2.- Obesidad según el Perímetro de Cintura (PC)**

Para la obesidad central utilizando el PC obtenemos una media de PC de 90,87 cm  $\pm$  12,70. En las que tienen ciclos regulares la media del PC es de 87,62  $\pm$  13,39, la media del PC en las perimenopáusicas es de 89,00  $\pm$  10,82, mientras que en las menopáusicas es de 95,87  $\pm$  12,15. Tabla XX. La media del PC en las mujeres de nuestra muestra va aumentando a medida que nos vamos acercando a la menopausia.

Tenemos obesidad central (OC) en 116 mujeres (80%) y sólo 29 (20%) sin obesidad central. De las 50 que tienen ciclos regulares, 35, (67,3%) tienen OC, de las 43 perimenopáusicas otras 35 (81,4%) tienen OC y en cambio de las 50 menopáusicas son 46 (92%) las que tienen OC. Gráfico 5 y tabla XXII. Por tanto,

en nuestro estudio existe asociación positiva entre situación reproductiva y PC, con significación estadística  $p=0,007$ . Tabla XXIII. Estos resultados nos llevan a establecer una fuerte relación entre la situación reproductiva y la obesidad central (OC) medida por el PC, la cual va aumentando al acercarnos a la menopausia. Si tenemos en cuenta que de las 50 mujeres menopáusicas, 46 (92%) tienen OC, estamos en casi el 100% de las mujeres menopáusicas.

OvulacionNum	Media	N	Desv. típ.
Menopausia	95,87	50	12,156
Perimenopausia	89,00	43	10,821
Regular	87,62	52	13,392
Total	90,87	145	12,708

**Tabla XX. Medias y DS del PC en los diferentes grupos**

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos ( Combinados )	1951,177	2	975,588	6,502	,002

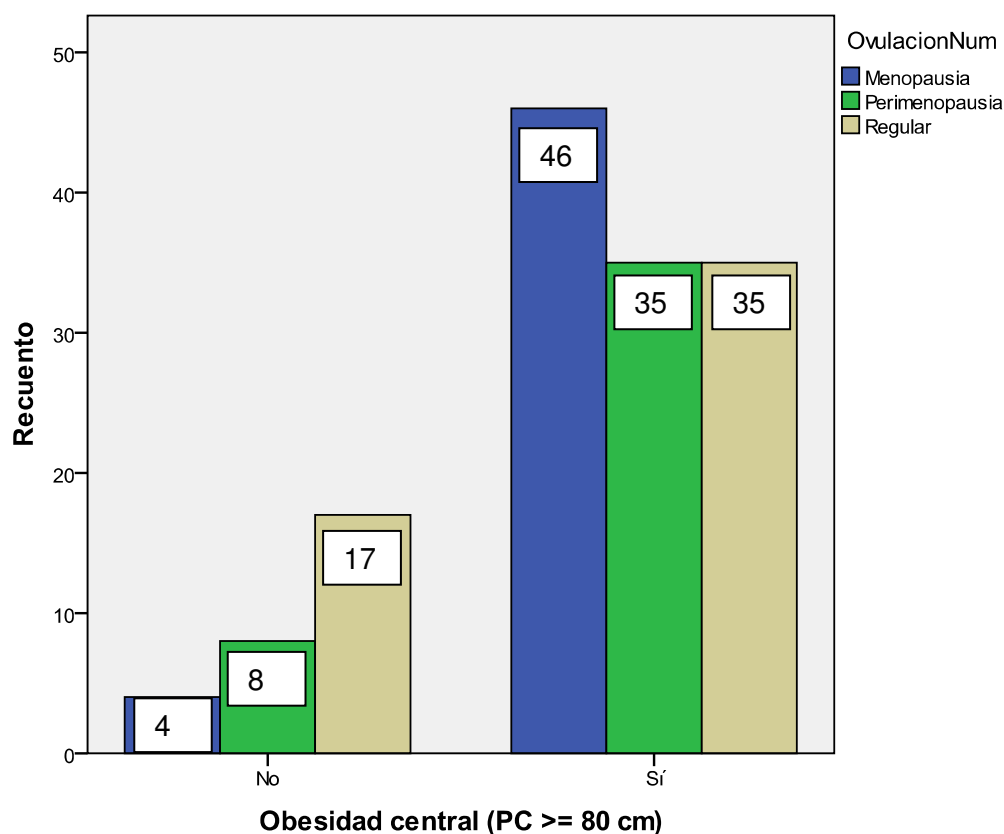
**Tabla XXI. Significación estadística del PC intergrupos (Anova)**

			Ovulación			Total
			menopáusicas	Perimenopáusicas	regular	
Obesidad central (PC $\geq 80$ cm)	No	Recuento	4	8	17	29
		%	8,0%	18,6%	32,7%	20,0%
	Si	Recuento	46	35	35	116
		%	92,0%	81,4%	67,3%	80,0%
Total		Recuento	50	43	52	145
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla XXII. Obesidad central (PC  $\geq 80$  cm) en los diferentes grupos**

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	9,788 <sup>a</sup>	2	,007	,007		

**Tabla XXIII. Significación estadística del PC en los diferentes grupos**



**Gráfico 5. Obesidad central según situación reproductiva**

#### **6.4.- Situación reproductiva y factores de la inflamación, Proteína C Reactiva (PCR).-**

La media y desviación típica de la PCR de las 145 mujeres que participan en nuestro estudio es de  $2,56 \pm 2,82$ , respectivamente.

La media y DS en las que tienen ciclos regulares es de  $2,14 \pm 2,61$ , en las perimenopáusicas  $2,26 \pm 2,52$  y en las menopáusicas de  $3,26 \pm 3,19$ . Como podemos ver el valor va aumentando al acercarnos a la menopausia. Tabla XXIV.

La  $PCR \geq 5$  sólo aparece en 21 mujeres, un 14,48% del total, de ellas sólo 6 (28,57%) tienen ciclos regulares, 5 son perimenopáusicas (23,93%) y 10 son menopáusicas (47,5%). Tabla XXVI.

Aunque los resultados no son estadísticamente significativos, como podemos ver



en la Tabla XXV, hay tendencia a la significación  $p=0,09$ . Lo que indica que si aumentamos la muestra podríamos obtener resultados con significación estadística y concluir que la PCR, utilizada como marcador inflamatorio en la menopausia, podría relacionarse directamente con ella y, con el aumento de la adiposidad central presente en esta etapa de la vida de la mujer. Gráfico 6.

OvulacionNum	Media	N	Desv. típ.
Menopausia	3,2600	50	3,19266
Perimenopausia	2,2674	43	2,52093
Regular	2,1481	52	2,61673
Total	2,5669	145	2,82914

**Tabla XXIV. Media y DS de la PCR en los diferentes grupos**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter- grupos (Combinados)	36,997	2	18,498	2,355	,099

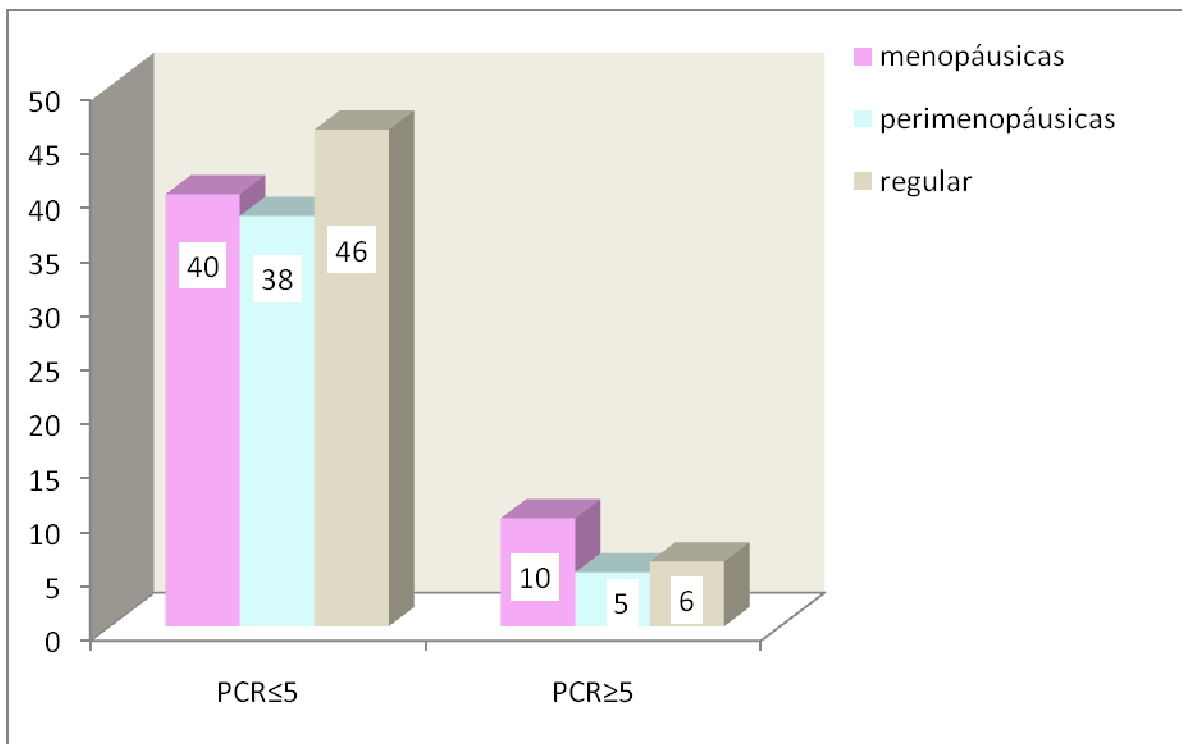
**Tabla XXV. Significación estadística de la PCR intergrupos (Anova)**

		Ovulación			Total
		menopáusicas	perimenopáusicas	regular	
PCR (PCR $\geq 5$ )	No Recuento	40	38	46	124
	%	80,00%	88,37%	88,46%	88,52%
	Si Recuento	10	5	6	21
	%	20,00%	11,63%	11,54%	14,48%
Total	Recuento	50	43	52	145
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla XXVI. Valor de PCR en los diferentes grupos (PCR  $\geq 5$ )**

	Valor	gl	Sig. asintótica	Sig. exacta	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1,443 <sup>a</sup>	2	,486	,541		

**Tabla XXVII. Significación estadística para la PCR según los grupos**



**Gráfico 6. Representación gráfica de la PCR según los grupos**

La Obesidad por  $IMC \geq 30$  está presente en 13 de las 21 mujeres que tienen  $PCR \geq 5$ , también más de la mitad. Tabla XXVIII (a). Representado en la gráfica 7.

Encontramos significación estadística entre la PCR y la obesidad con  $p=0,004$  como podemos ver en la tabla XXIX. Este resultado explicaría que al ser la obesidad una enfermedad inflamatoria podría beneficiarse del uso de la PCR como marcador inflamatorio para su diagnóstico y evolución de la misma tras el tratamiento.

		Obesidad		Total
		IMC<30	IMC≥30	
PCR (PCR ≥ 5)	No Recuento	87	37	124
	%	91,6%	74,0%	85,5%
	Si Recuento	8	13	21
	%	8,4%	26,0%	14,5%
Total	Recuento	95	50	145
	%	100,0%	100,0%	100,0%

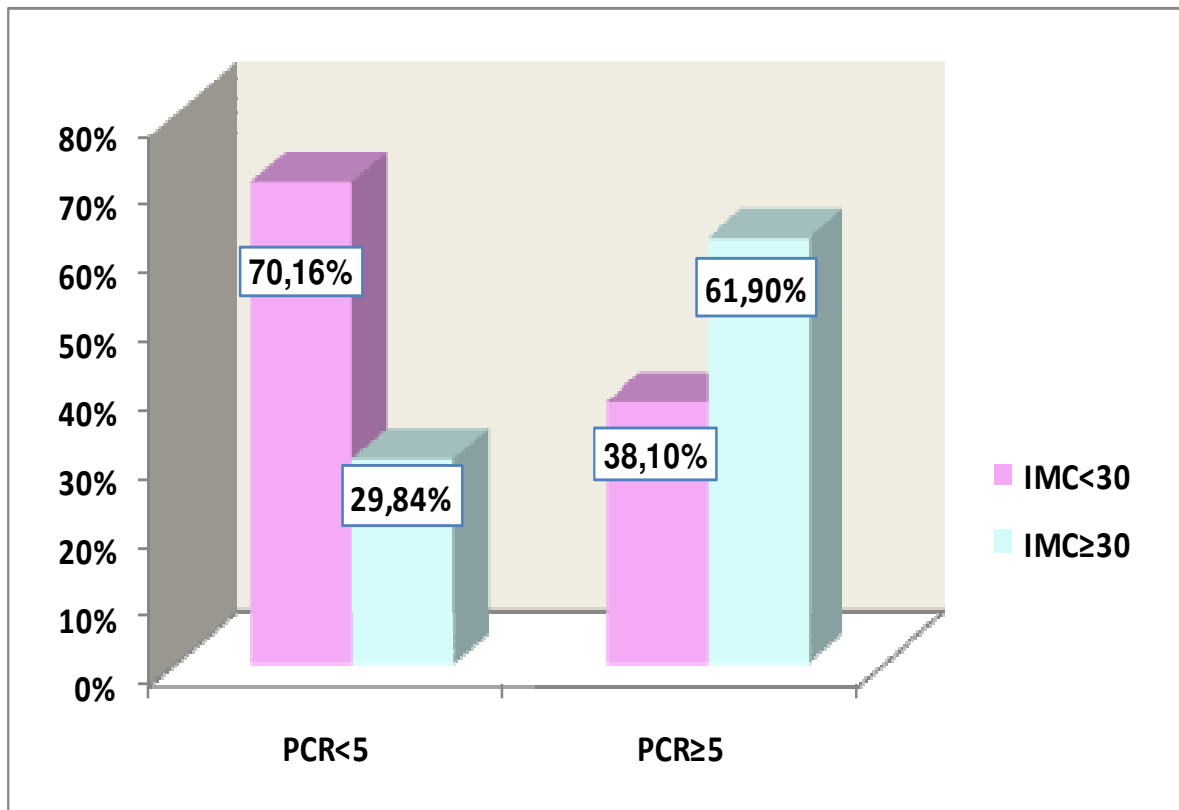
**Tabla XXVIII (a). Relación entre PCR y Obesidad en el total de mujeres**

PCR	Obesidad	
	IMC<30	IMC≥30
PCR<5	70,16%	29,84%
PCR≥5	38,10%	61,90%

**Tabla XXVIII (b). Relación entre PCR y Obesidad en el total de mujeres (porcentajes)**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta(2 caras)	Significación exacta(1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	8,173	1	0,004	,541	

**Tabla XXIX. Significación estadística entre PCR y Obesidad en el total de las mujeres**



**Gráfica 7. Representación PCR y Obesidad (IMC) en el total de mujeres**

La PCR también la relacionamos con la obesidad central y los resultados se reflejan en la tabla XXX (a) donde de las 21 mujeres con  $PCR \geq 5$ , 18 tenían OC, casi el total. Representado en la gráfica 8.

La significación estadística entre PCR y OC es de  $p = 0,35$ . Tabla XXXI.

			Obesidad central ( PC $\geq$ 80 cm)		Total
			No	Si	
PCR ( PCR $\geq$ 5)	No Recuento		29	95	124
	%		90,6%	84,1%	85,5%
	Si Recuento		3	18	21
	%		9,4%	15,9%	14,5%
Total	Recuento		32	113	145
	%		100,0%	100,0%	100,0%

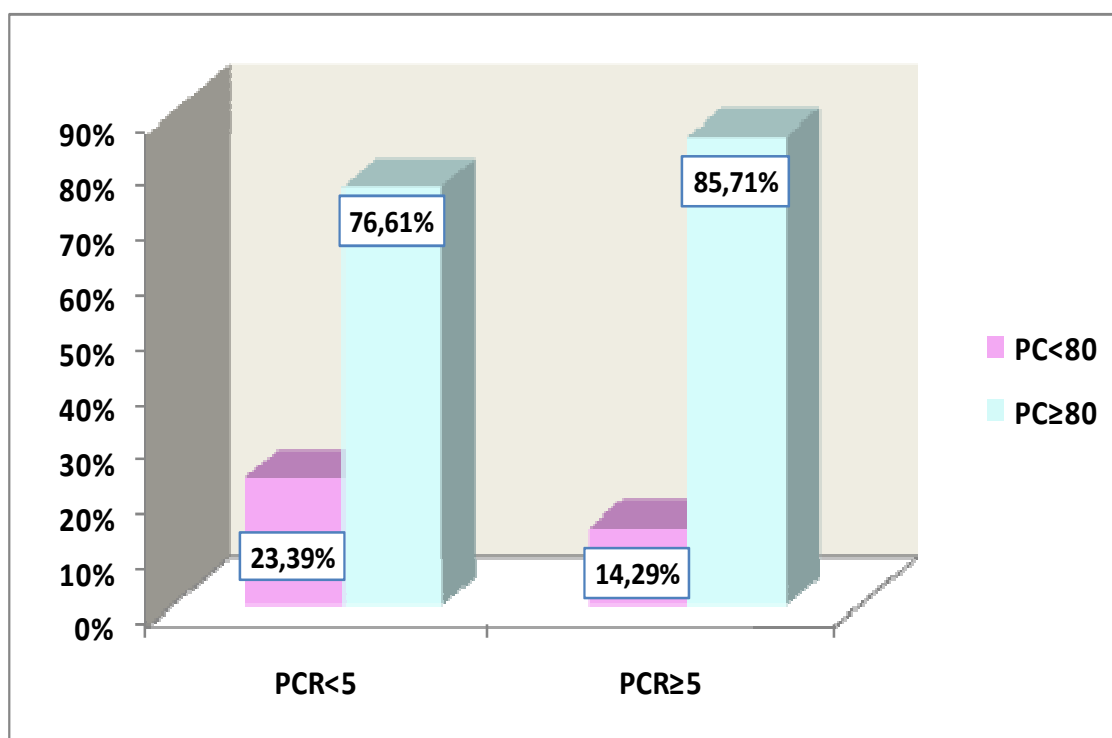
**Tabla XXX (a). Relación entre PCR y Obesidad Central en el total de las mujeres**

PCR	Obesidad central	
	PC< 80	PC $\geq$ 80
PCR<5	23,39%	76,61%
PCR $\geq$ 5	14,29%	85,71%

**Tabla XXX (b). Relación entre PCR y Obesidad Central en el total de las mujeres (porcentajes)**

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Sig. Exacta (2 caras)	Sig. Exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	0,865	1	0,352		

**Tabla XXXI. Significación estadística entre PCR y Obesidad central en el total de las mujeres**



**Grafica 8. Representación de PCR en relación con Obesidad central (PC) en el total de mujeres**

#### **6.5.- Relación entre la situación reproductiva y la resistencia a insulina.**

La media del Índice HOMA es de  $2,23 \pm 1,97$ . La media del índice HOMA en las menopáusicas y perimenopáusicas es de  $2,43 \pm 2,54$  y  $2,14 \pm 1,25$  respectivamente, mientras que en las mujeres que tienen ciclos regulares la media del HOMA es de  $2,10 \pm 1,84$ , como se puede ver inferior al de los demás grupos. Tabla XXXII.

De las 145 mujeres del estudio 109 (75,2%) no tuvieron RI y 36 (24,8%) sí. Tabla XXXIV. La mayoría de las mujeres que tenían RI pertenecían al grupo de las

menopáusicas, 17, lo que supone un 47,2% del total de las que tenían RI, 6 eran perimenopáusicas (16,7% de las que tenían RI) y 13 mujeres tenían ciclos regulares, un 36,1% de las RI. Tabla XXXIV y Gráfico 9.

No se encontró significación estadística,  $p = 0,083$  como podemos ver reflejado en la tabla XXXV.

OvulacionNum	Media	N	Desv. típ.
Menopausia	2,435938	50	2,5492984
Perimenopausia	2,149185	43	1,2501004
Regular	2,105487	52	1,8415596
Total	2,232395	145	1,9724630

**Tabla XXXII. Media y DS del índice HOMA en los diferentes grupos**

Índice Anova	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Intergrupo (Combinados)	3,207	2	1,603	,409	,665

**Tabla XXXIII. Significación estadística para RI intergrupos (Anova)**



		OvulacionNum			Total
		Menopausia	Perimenopausia	Regular	
Resistencia insulínica	No	33	37	39	109
	% dentro de RI	30,3%	33,9%	35,8%	100,0%
	% dentro de	66,0%	86,0%	75,0%	75,2%
	% del total	22,8%	25,5%	26,9%	75,2%
	Si	17	6	13	36
	% dentro de RI	47,2%	16,7%	36,1%	100,0%
	% dentro de	34,0%	14,0%	25,0%	24,8%
	% del total	11,7%	4,1%	9,0%	24,8%
Total	Recuento	50,0	43,0	52,0	145
	Frecuencia	34,5%	29,7%	35,9%	100,0%
	% dentro de RI	100%	100,0%	100,0%	100,0%
	% dentro de	34,5%	29,7%	35,9%	100,0%

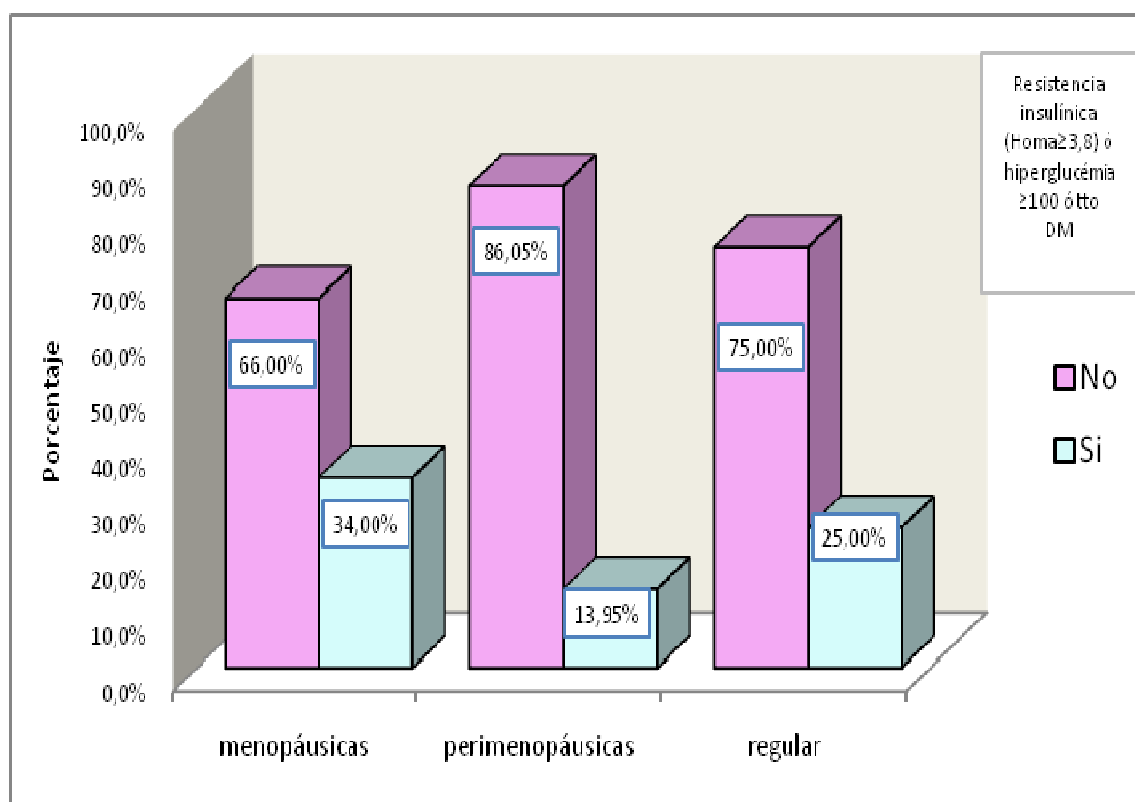
**Tabla XXXIV. Resistencia insulínica (HOMA  $\geq$  3,8 ó Hiperglucemia  $\geq$  100 mg/dl ó ttº antidiabético) según situación reproductiva**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	4,979 <sup>a</sup>	2	,083	,087		

**Tabla XXXV. Significación estadística intergrupos**

	No	Si	Total
menopáusicas	66,00%	34,00%	100,00%
perimenopáusicas	86,05%	13,95%	100,00%
Regular	75,00%	25,00%	100,00%

**Tabla XXXVI. Porcentaje de mujeres con RI según estadio reproductivo**



**Gráfico 9. Resistencia a la insulina en los diferentes grupos**

Podemos decir que aunque las diferencias no son estadísticamente significativas para la RI en las mujeres de nuestro grupo,  $p=0,087$  (tabla XXXV), al sumar el grupo de mujeres menopáusicas y perimenopáusicas, el número de mujeres con RI es mayor que el de las que tienen ciclos regulares, por lo que si ampliáramos la muestra de estudio podemos encontrar significación estadística entre los grupos.

## **6.6.- Relación situación reproductiva, obesidad y resistencia a la insulina.**

Comparando la obesidad medida por el IMC o por PC y la existencia de RI, medida bien sea por un  $\text{HOMA} \geq 3,8$  ó bien hiperglucemia  $\geq 100 \text{ mg/dl}$  ó tratamiento antidiabético en cada uno de los grupos, obtenemos los siguientes datos, que quedan reflejados en las tablas XL y XLV, respectivamente y que detallo a continuación en los apartados siguientes.

También se representan la relación entre sobrepeso medido por IMC y la existencia ó no de RI, tabla XXXVII.

### **6.6.1.- Resistencia a la insulina, Obesidad por IMC y situación reproductiva.**

De las 145 mujeres de nuestra muestra tenemos 36 (24,8%) con RI [ $(\text{HOMA} \geq 3,8$  ó Hiperglucemia  $\geq 100 \text{ mg/dl}$  ó Tratamiento antidiabético ( $\text{tt}^{\circ}$  DM)] y de ellas con sobrepeso  $\text{IMC} \geq 25$ , tenemos 33. Tabla XXXVII lo que supone un 91,67 % de las mujeres que tienen RI. Tabla XXXIX.

Hay significación estadística con  $p < 0,001$  para RI y sobrepeso como queda reflejado en la tabla XXXVIII.

En el gráfico 10 se representan las mujeres que con RI tienen sobrepeso.

De las 36 mujeres que tienen RI, 24 tienen obesidad, medida por un  $\text{IMC} \geq 30$ . Tabla XL. El 66,67% de todas las RI. Tabla XLII.

Hay significación estadística  $p < 0,001$  entre RI y obesidad medida por IMC. Tabla XLI.

En el gráfico 11 están representadas las mujeres que con RI tienen obesidad

Estos resultados nos indican que la relación entre RI y Obesidad es estrecha y, en las mujeres de nuestra muestra el resultado es significativo estadísticamente, tanto cuando tienen sobrepeso como cuando tienen obesidad.

			Sobrepeso		Total
			IMC<25	IMC≥25	
HOMA≥ de 3,8 o Hiperglucemia≥de 100 mg/dl o tratamiento antidiabético	No	Recuento	42	67	109
		%	93,3%	67,0%	75,2%
	Si	Recuento	3	33	36
		%	6,7%	33,0%	24,8%
Total		Recuento	45	100	145
		%	100,0%	100,0%	100,0%

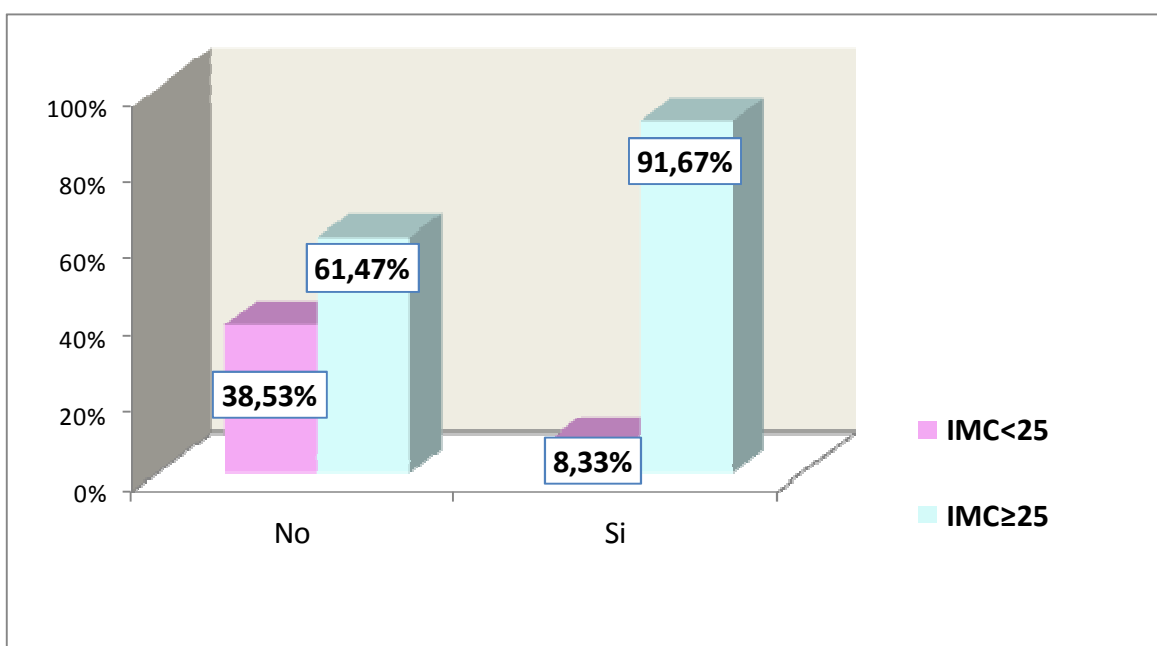
**Tabla XXXVII. Relación entre RI y sobrepeso por IMC en las mujeres de nuestra muestra**

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	11,531	1	,001		

**Tabla XXXVIII. Significación estadística entre RI y sobrepeso por IMC en las mujeres de nuestra muestra**

Resistencia insulina	Sobrepeso	
	IMC<25	IMC≥25
No	38,53%	61,47%
Si	8,33%	91,67%

**Tabla XXXIX. Porcentaje de mujeres RI con sobrepeso en el total de la muestra**



**Gráfico 10. RI y Sobrepeso por IMC en el total de la muestra**

		Obesidad		Total	
		IMC<30	IMC≥30		
HOMA≥de 3,8 o Hiperglucemia≥de 100 mg/dl o tratamiento antidiabético	No	Recuento	83	26	109
		%	87,4%	52,0%	75,2%
	Si	Recuento	12	24	36
		%	12,6%	48,0%	24,8%
Total		Recuento	95	50	145
		%	100,0%	100,0%	100,0%

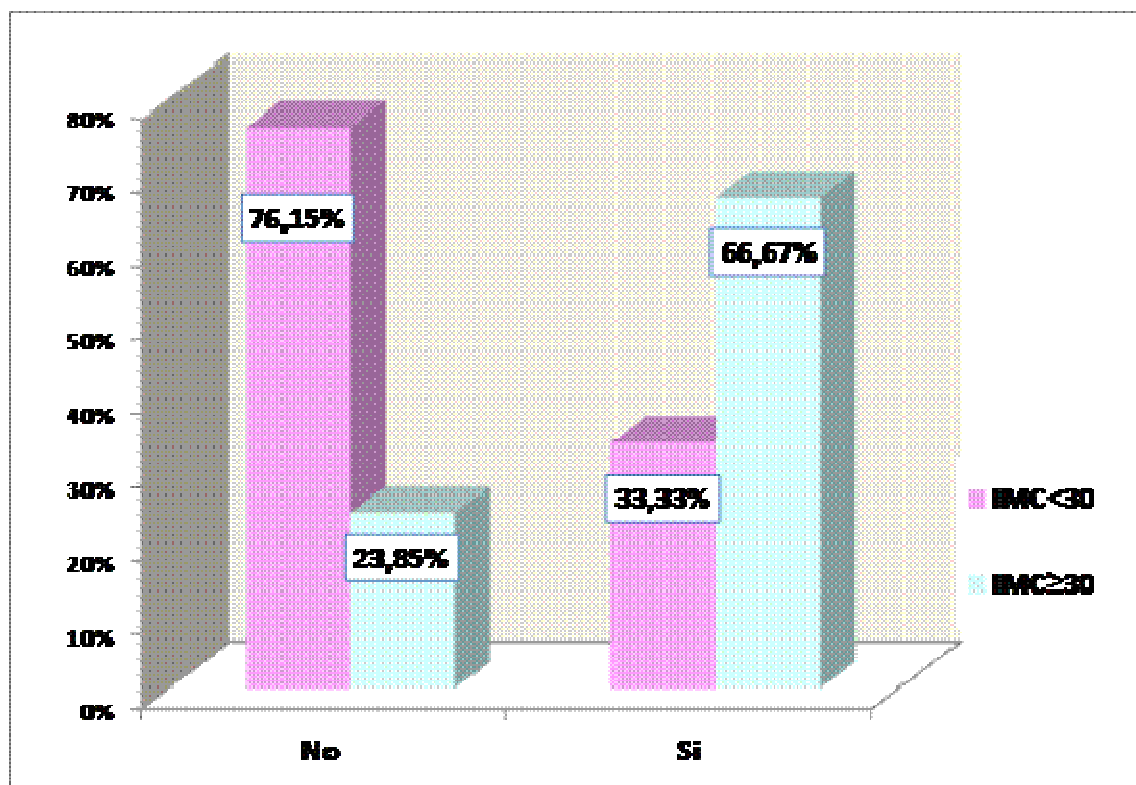
**Tabla XL. Relación entre RI y de obesidad por IMC en las mujeres de nuestra muestra**

	Valor	Gl	Sig. Asintótica (2 caras)	Sig.exacta (2 caras)	Sig.exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	21,957	1	,000		

**Tabla XLI. Significación estadística entre RI y obesidad por IMC en las mujeres de nuestra muestra**

Resistencia insulina	Obesidad	
	IMC<30	IMC≥30
No	76,15%	23,85%
Si	33,33%	66,67%

**Tabla XLII. Porcentaje de mujeres con RI y obesidad IMC en el total de la muestra**



**Gráfico 11. RI y Obesidad por IMC en el total de la muestra**

El número de mujeres RI y obesas es mayor entre las que pertenecen al grupo de menopausicas que en el resto de los grupos. De las 17 mujeres menopáusicas con RI, 12 tienen obesidad. En las perimenopáusicas de las 6 que tienen RI, la mitad tiene obesidad. De las que tienen ciclos regulares, 13 tienen RI y de éstas, 9 mujeres, más de la mitad son obesas. Tabla XLIII.

La significación estadística determinada con la prueba exacta de Fisher es distinta para cada grupo siendo estadísticamente significativa en las menopáusicas con  $p=0,017$  y en las que tenían ciclos regulares  $p<0,001$ , no así en las perimenopáusicas con  $p=0,312$ . Tabla XLIV.

Ovulación			HOMA $\geq$ de 3,8 o Hiperglucemia $\geq$ de		Total
			No	Si	
Menopáusicas	IMC<30	Recuento	22	5	27
		%	81,5%	18,5%	100,0%
	IMC $\geq$ 30	Recuento	11	12	23
		%	47,8%	52,2%	100,0%
	Total	Recuento	33	17	50
		%	66,0%	34,0%	100,0%
perimenopáusicas	IMC<30	Recuento	29	3	32
		%	90,6%	9,4%	100,0%
	IMC $\geq$ 30	Recuento	8	3	11
		%	72,7%	27,3%	100,0%
	Total	Recuento	37	6	43
		%	86,0%	14,0%	100,0%
Regular	IMC<30	Recuento	32	4	36
		%	88,9%	11,1%	100,0%
	IMC $\geq$ 30	Recuento	7	9	16
		%	43,8%	56,3%	100,0%
	Total	Recuento	39	13	52
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Total	IMC<30	Recuento	83	12	95
		%	87,4%	12,6%	100,0%
	IMC $\geq$ 30	Recuento	26	24	50
		%	52,0%	48,0%	100,0%
	Total	Recuento	109	36	145
		%	75,2%	24,8%	100,0%

**Tabla XLIII Relación entre RI (HOMA  $\geq$  de 3,8 o Hiperglucemia  $\geq$  de 100 mg/dl ó tratamiento antidiabético) y Obesidad (IMC  $\geq$  30) según situación reproductiva**



OvulacionNum		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabili- dad en el punto final
Menopausia	Chi- cuadrado de Pearson	6,269 <sup>a</sup>	1	,012	,017	,013	
Perimenopausia	Chi- cuadrado de Pearson	2,184 <sup>d</sup>	1	,139	,312	,164	
Regular	Chi- cuadrado de Pearson	12,037 <sup>f</sup>	1	,001	,001	,001	

**Tabla XLIV. Significación estadística entre RI y Obesidad (IMC) según situación reproductiva**

#### **6.6.2.- Resistencia a la insulina y Obesidad Central medida por PC según situación reproductiva.**

La relación entre RI y obesidad central o abdominal, medida por PC  $\geq 80$ , queda reflejado en las mujeres de nuestra muestra donde de las 36 mujeres que tienen RI [(HOMA  $\geq 3,8$  ó Hiperglucemia  $\geq 100$  mg/dl ó Tratamiento antidiabético (ttº DM)], son 35 las que tienen obesidad central, lo que supone un 97,22% del total de las RI. Tablas XLV y XLVII.

La significación entre RI y Obesidad Central fue estadísticamente significativa con  $p < 0,001$ , como podemos ver en la tabla XLVI.

Si tenemos en cuenta la asociación de la obesidad central y la RI podemos decir que en las mujeres de nuestra muestra esta última es frecuente y existe asociación positiva entre RI y obesidad central para nuestras mujeres.

			Obesidad central		Total
			PC<80 cm	PC ≥ 80 cm	
RI (HOMA≥ de 3,8 o Hiperglucemia ≥ de 100 mg/dl o tratamiento antidiabético)	No	Recuento	31	78	109
		%	96,9%	69,0%	75,2%
	Si	Recuento	1	35	36
		%	3,1%	31,0%	24,8%
Total		Recuento	32	113	145
		%	100,0%	100,0%	100,0%

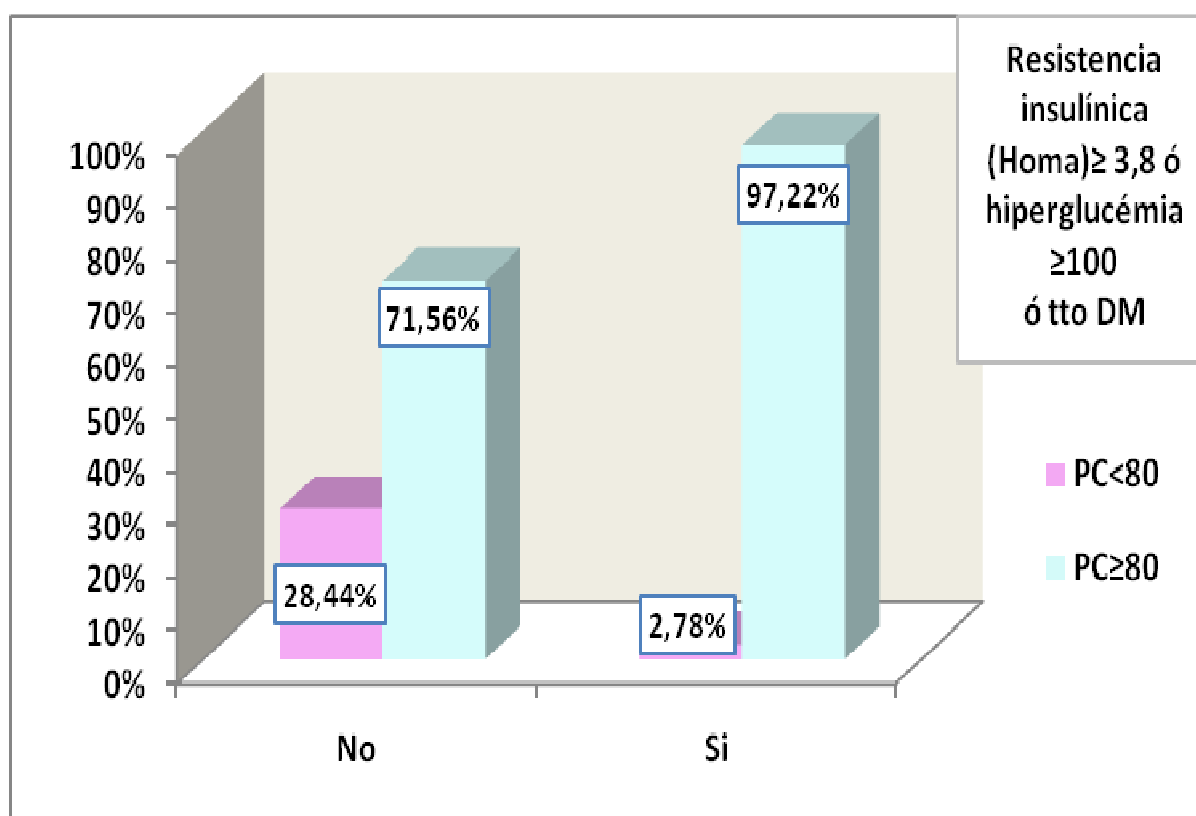
**Tabla XLV. Relación entre RI y obesidad central por PC en las mujeres de nuestra muestra**

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	10,363	1	,001		

**Tabla XLVI. Significación estadística entre RI y obesidad central por PC en las mujeres de nuestra muestra.**

Resistencia Insulina	Obesidad Central	
	PC<80	PC≥80
No	28,44%	71,56%
Si	2,78%	97,22%

**Tabla XLVII. Porcentaje de mujeres con RI y Obesidad central en el total de la muestra**



**Gráfico 12. RI y Obesidad central en las mujeres de nuestra muestra**

Casi todas las mujeres que tienen RI tienen también obesidad central, 35 de las 36. De las 50 menopáusicas 17 tienen RI y OC, un 34,0 % del grupo; entre las perimenopáusicas son 6 las que además de tener RI tienen OC, un 14,0% de ellas y de las que tienen ciclos regulares con RI hay 13, de las que 12 tienen obesidad central. Tabla XLVIII.

No hay significación estadística en ninguno de los grupos para RI y Obesidad central. Calculado con la prueba exacta de Fisher en las menopáusicas: Significación exacta (2 caras): 0,285, en perimenopáusicas: Significación exacta (2 caras): 0,334 y en las que tienen ciclos regulares: Significación exacta (2 caras): 0,039. Total: Significación exacta (2 caras): 0,002. Tabla XLIX.

Ovulación				Resistencia Insulina		Total
				No	Si	
menopáusicas	Obesidad central	No	Recuento	4	0	4
			%	100,0%	0,0%	100,0%
	(PC $\geq$ 80 cm)	Si	Recuento	29	17	46
			%	63,0%	37,0%	100,0%
	Total		Recuento	33	17	50
			%	66,0%	34,0%	100,0%
perimenopáusicas	Obesidad central	No	Recuento	11	0	11
			%	100,0%	0,0%	100,0%
	(PC $\geq$ 80 cm)	Si	Recuento	26	6	32
			%	81,3%	18,8%	100,0%
	Total		Recuento	37	6	43
			%	86,0%	14,0%	100,0%
Regular	Obesidad central	No	Recuento	16	1	17
			%	94,1%	5,9%	100,0%
	(PC $\geq$ 80 cm)	Si	Recuento	23	12	35
			%	65,7%	34,3%	100,0%
	Total		Recuento	39	13	52
			%	75,0%	25,0%	100,0%
Total	Obesidad central	No	Recuento	31	1	32
			%	96,9%	3,1%	100,0%
	(PC $\geq$ 80 cm)	Si	Recuento	78	35	113
			%	69,0%	31,0%	100,0%
	Total		Recuento	109	36	145
			%	75,2%	24,8%	100,0%

**Tabla XLVIII. Relación entre RI (HOMA  $\geq$  de 3,8 o Hiperglucemia  $\geq$  de 100 mg/dl ó tratamiento antidiabético) y Obesidad central (PC  $\geq$  80 cm) según situación reproductiva**

Ovulacion		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabili- dad en el punto
Menopausia	Chi- cuadrado de Pearson	2,240 <sup>a</sup>	1	,134	,285	,178	
Perimenopausia	Chi- cuadrado de Pearson	1,594 <sup>d</sup>	1	,207	,334	,266	
Regular	Chi- cuadrado de Pearson	4,923 <sup>f</sup>	1	,026	,039	,025	

**Tabla XLIX. Significación estadística entre RI y Obesidad central intergrupos**

## **6. 7.- Relación entre la situación reproductiva y la HTA**

La TAS media es  $119,2 \pm 15,2$ . La TAD es  $71,3 \pm 9,1$ . Tabla V.

En las menopáusicas la media y DS de la TAS es de  $126,4 \pm 14,5$  y de la TAD de  $74,2 \pm 9,7$ . En las perimenopáusicas la media y DS para la TAS es  $115,6 \pm 14,0$  y la de la TAD  $70,6 \pm 8,6$ . En las que tienen ciclos regulares la media y DS de la TAS es  $115,2 \pm 14,7$  y la de TAD de  $69,2 \pm 8,3$ . Tabla V.

Hay significación estadística entre los grupos según estadio reproductivo para la TAS, pero para la TAD sólo la hay entre las menopáusicas y las que tienen ciclos regulares, pero no con aquellas que son perimenopáusicas. Tabla VI.

La hipertensión definida por el valor de la TAS  $\geq 130$  ó TAD  $\geq 85$  ó ttº de HTA según el estadio reproductivo de la mujer en nuestra muestra, podemos verla en la tabla L, donde de las 52 mujeres con ciclos regulares sólo 7 (13,5%) tienen HTA, de las 43 perimenopáusicas 12 (27,9%) y de las 50 menopáusicas 31 (62,0%), más de la mitad, tienen HTA. Estos resultados nos llevan a la conclusión de que en las mujeres de nuestra muestra la situación reproductiva influye en gran medida y, de forma directamente proporcional, con el aumento de las cifras de la TA, tanto sistólica como diastólica. Esta relación llega a ser estadísticamente significativa con  $p < 0,001$ . Tabla LI.

**HTA (TAS  $\geq 130$  ó PAD  $\geq 85$  ó tto. HTA)\*Ovulación tabulación cruzada**

		Ovulación			Total
		menopáusicas	perimenopáusicas	Regular	
HTA	no Recuento	19	31	45	95
	%	38,0%	72,1%	86,5%	65,5%
	si Recuento	31	12	7	50
	%	62,0%	27,9%	13,5%	34,5%
Total	Recuento	50	43	52	145
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla L. Mujeres hipertensas y/o con tratamiento según estadio reproductivo**

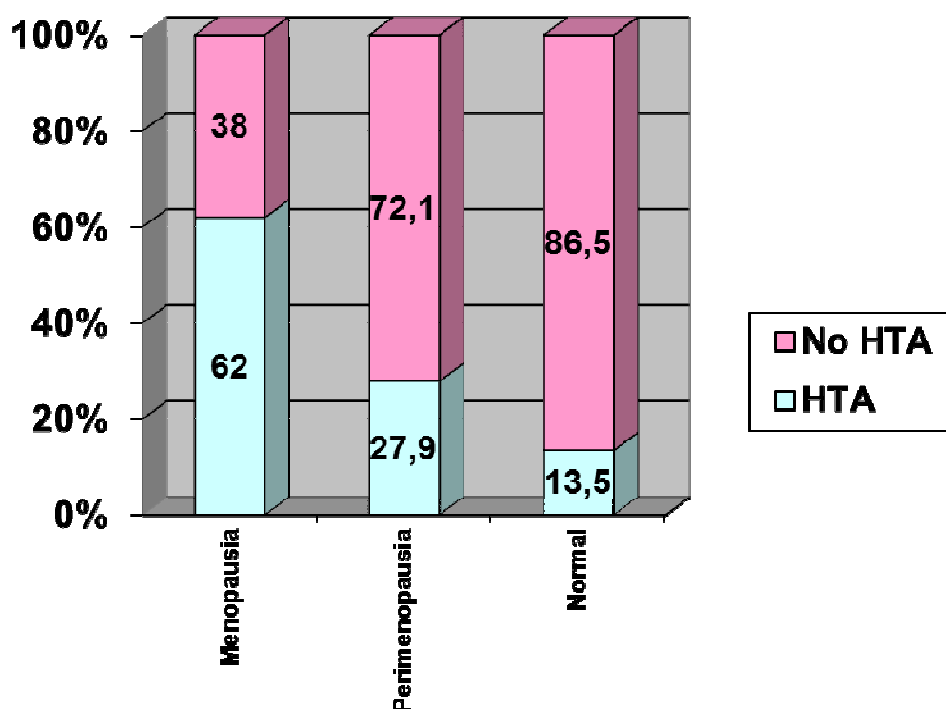
	Valor	Gl	Sig.asintótica (bilateral)	Sig.exacta bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	27,752	2	,001	,001

**Tabla LI. Significación estadística para HTA**

En el gráfico 13 se representa el número de mujeres con HTA, definida por TAS  $\geq$  130 y/o TAD  $\geq$  85, según la situación reproductiva y como podemos ver el número y porcentaje de mujeres que padecen HTA es mayor en las menopáusicas que en aquellas que tienen perimenopausia o ciclos regulares. Llega a ser del 62% en las menopáusicas, hasta 4,7 veces superior que en las que tienen ciclos regulares que es del 13,5%, y de más del doble (2,5 veces), en las primeras que en las perimenopáusicas, que es de 27,9%.

Está claro que en nuestra muestra el estadio reproductivo influye en el desarrollo de HTA en la mujer, siendo más frecuente en la menopausia, de lo que se deduce la influencia que sobre ello tienen las hormonas, presentes o ausentes en cada una de las etapas de la vida reproductiva de la mujer.





**Grafico 13. Representación del porcentaje de mujeres hipertensas según situación reproductiva**

#### **6. 8.- Relación situación reproductiva y dislipemia (DL)**

En la tabla LII podemos ver los resultados de las diferentes variables que establecen el diagnóstico de dislipemia.

El valor medio de HDL con su DS en las que tienen ciclos regulares es mayor que para las que tienen menopausia,  $64,50 \pm 12,04$  frente a  $62,94 \pm 12,92$ , pero las perimenopáusicas tienen una media de  $60,44 \pm 13,28$ , menor que la media de las que ya están en la menopausia y aún menor que en las que tienen ciclos regulares. Si tenemos en cuenta la propiedad que tiene de ser protector frente al riesgo cardiovascular, y que es mejor cuanto más altos sean los niveles del mismo, en las mujeres de nuestra muestra guarda relación inversamente proporcional con la menopausia, ya que en ésta los niveles bajan respecto a las

que tienen ciclos regulares, aunque están por encima de las que son perimenopáusicas. Tabla LII. Representado en el Gráfico 14.

El valor del LDL se incrementa a medida que se acercan a la menopausia, así las que tienen ciclos regulares tienen una media y DS del LDL de  $112,21 \pm 29,72$ , las perimenopáusicas de  $124,69 \pm 43,26$  y las menopáusicas  $128,12 \pm 38,45$ . Se cumple su relación directamente proporcional con el estadio reproductivo. Tabla LII. Representado en el Gráfico 15.

La media y DS de los TG es mayor en menopáusicas respecto a las que tienen ciclos regulares,  $105,04 \pm 48,35$  frente a  $72,31 \pm 32,89$ , respectivamente, pero en cambio las perimenopausicas tienen una media de TG muy superior  $122,69 \pm 43,26$  a la de las menopáusicas. Tabla LII. Representado en el Gráfico 16.

El resultado para HDL no es estadísticamente significativo en nuestra muestra,  $p=0,303$ . Tabla LIII. En cambio para TG si hay significación estadística  $p<0,001$ . Tabla LV, y el LDL medio, aunque no es estadísticamente significativo si hay tendencia a la significación con  $p=0,08$ . Tabla LIV.

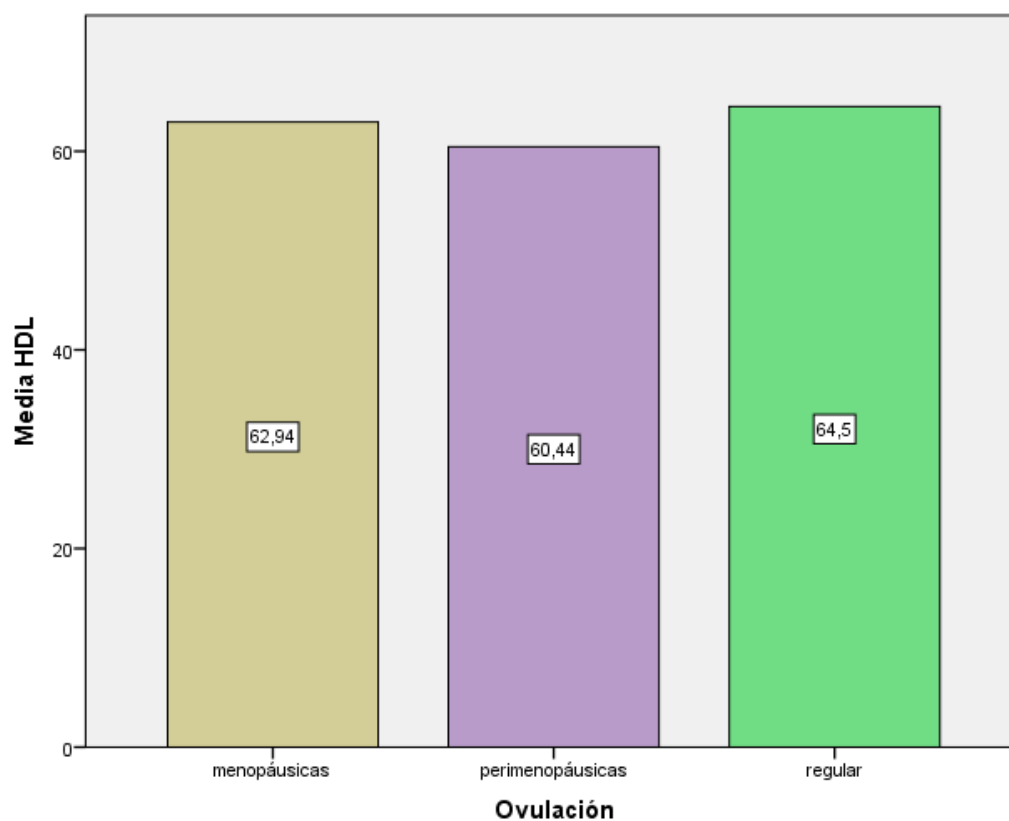
Estos resultados nos llevan a establecer una relación directamente proporcional de la situación reproductiva con la dislipemia, más concretamente con los TG y el LDL.

OvulacionNum		HDL	LDL	TG
Menopausia	Media	62,94	128,12	105,04
	N	50	50	50
	Desv. típ.	12,924	38,450	48,352
Perimenopausia	Media	60,44	124,69	122,23
	N	43	43	43
	Desv. típ.	13,283	43,265	87,465
Regular	Media	64,50	112,21	72,31
	N	52	52	52
	Desv. típ.	12,043	29,724	32,891
Total	Media	62,76	121,40	98,40
	N	145	145	145
	Desv. típ.	12,743	37,568	61,974

**Tabla LII. Media de las variables HDL, LDL y TG según situación reproductiva.**

HDL	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Intergrupos (Combinados)	390,127	2	195,064	1,205	,303

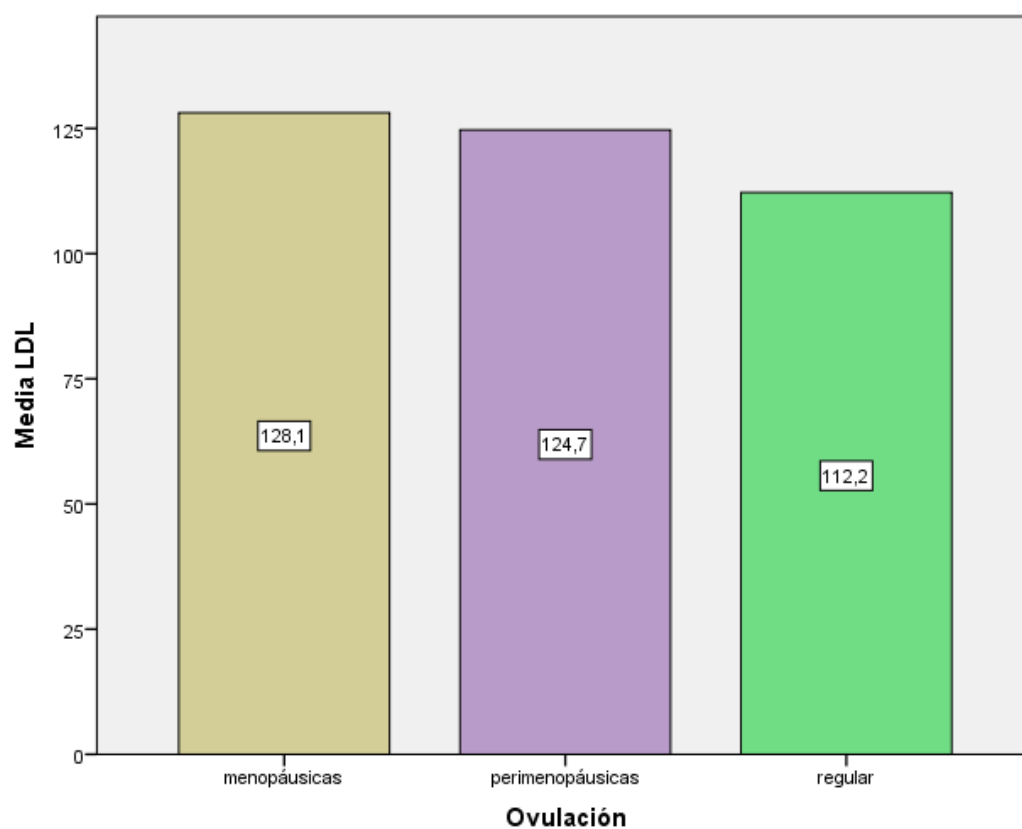
**Tabla LIII. Significación estadística para HDL**



**Gráfico 14. Representación gráfica del valor medio HDL según estadio reproductivo**

LDL	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Intergrupos (Combinados)	7112,878	2	3556,439	2,575	,080

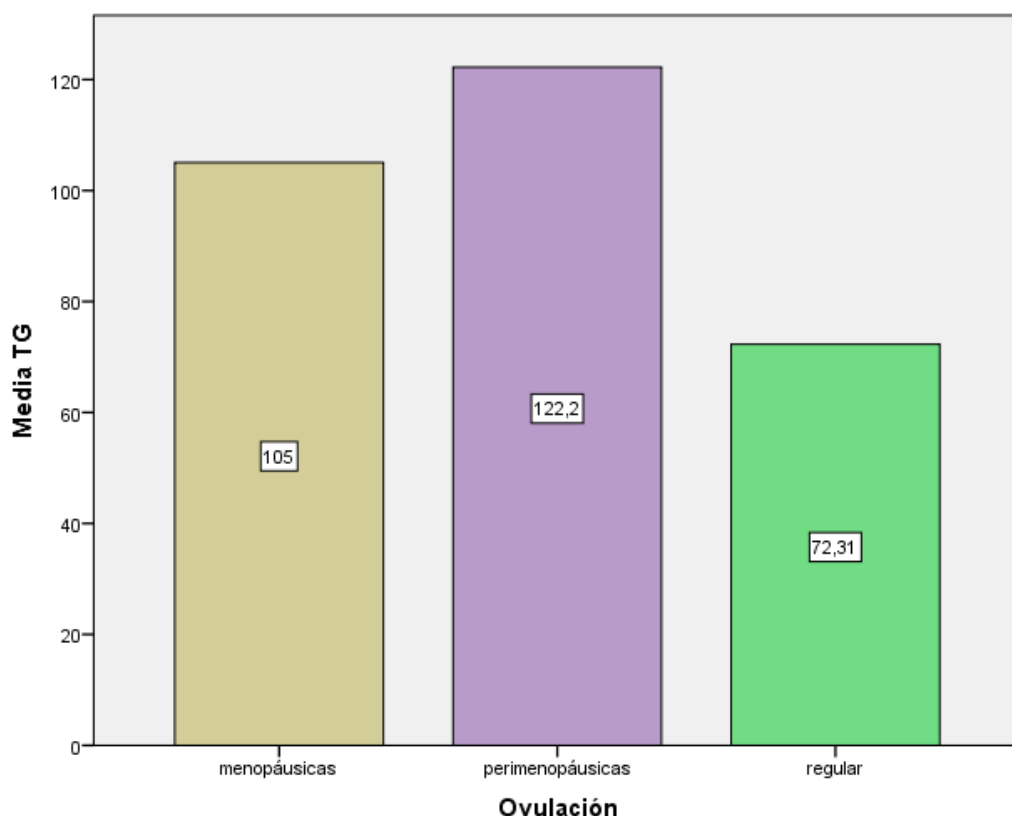
**Tabla LIV. Significación estadística para LDL**



**Gráfico 15. Representación gráfica de valor LDL según estadio reproductivo**

	TG
Chi cuadrado	20,688
Gl	2
Sig. asintót.	,000

**Tabla LV. Significación estadística para TG ( $p < 0,001$ ) (aplicada la prueba de Kruskal-Wallis por ser no paramétrica)**



**Gráfico 16. Representación gráfica de valor medio de TG según estadio reproductivo**

El resultado de mujeres con dislipemia es de 48 de las 145, un 33,1% del total. De ellas 22 son menopáusicas, 15 perimenopáusicas y sólo 11 tienen ciclos regulares. En la tabla LVI podemos ver los porcentajes, representados en el gráfico 17. Hay correlación directa con la dislipemia a medida que se acercan a la menopausia. El 21,2% de las que tienen DL tienen ciclos regulares, un 34,9% son perimenopáusicas y un 44,0% menopáusicas. La prevalencia de la dislipemia en las mujeres menopáusicas de nuestra muestra es más del doble que en las que tenían ciclos regulares (44,0% frente a 21,2%), y bastante más elevado en las perimenopáusicas que en estas últimas (34,9% frente a 21,2%).

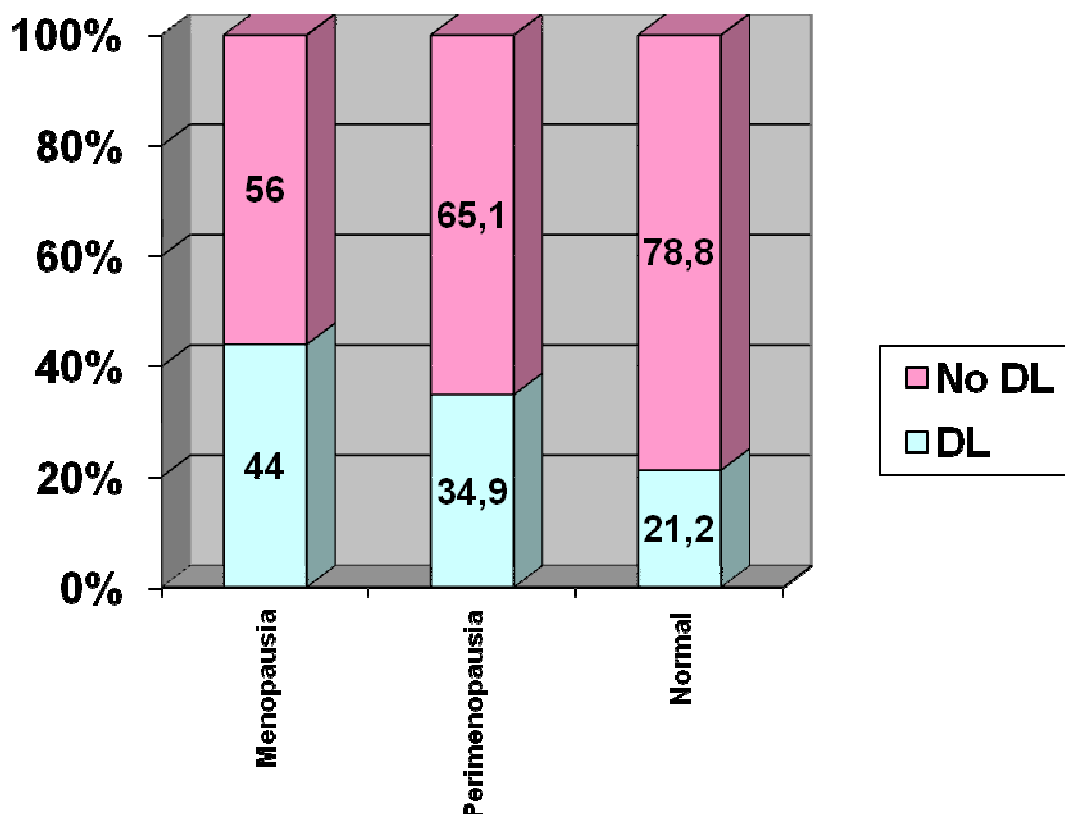
Así mismo los resultados de nuestra muestra para la dislipemia son estadísticamente significativos con  $p=0,048$  ( $p<0,05$ ). Tabla LVII.

		Ovulación			Total
		menopáusicas	perimenopáusicas	regular	
Dislipemia (HDL<50 ó No Recuento LDL≥160 ó TG≥150 % ó tto. DL)		28 56,0%	28 65,1%	41 78,8%	97 66,9%
Si	Recuento	22	15	11	48
	%	44,0%	34,9%	21,2%	33,1%
Total	Recuento	50	43	52	145
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0

**Tabla LVI. Tabla de contingencia Dislipemia (HDL< 50 ó LDL ≥ 160 ó TG ≥ 150 ó tto. DL) \***

	Valor	gl	Sig.asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig.exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	6,095	2	,047	,048		

**Tabla LVII. Significación estadística para dislipemia**



**Gráfico 17. Representación gráfica de dislipemia según los grupos**

## 7.- CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES

En la tabla LVIII se detalla la asociación que existe entre las diferentes variables del estudio. Cuando al aumentar el valor de una variable la otra también aumenta se dice que la asociación entre ellas es directa, es decir que si una variable es positiva y va en aumento la otra también va aumentando.

Existe correlación significativa al nivel 0,01 (bilateral) entre la RI y el PC, el PCad., la TAS, el HDL, los TG y el IMC; esto significa que la RI se asocia de manera directa con el PC de manera que al ser bilateral al aumentar éste, la RI también aumenta; de igual modo ocurre con el PCad y el IMC.

El aumento de la TAS también se asocia de forma directa y bilateral con la RI y cuando ésta aumenta, la TAS va aumentando de forma directamente proporcional.



El perfil lipídico también se modifica con la RI y si ésta aumenta los valores de HDL y TG aumentan de forma directa con la primera.

El aumento del IMC se asocia, también de forma directa, con el aumento del PC y el PCad. Al aumentar el IMC va a aumentar tanto la TAS como la TAD. También favorece el aumento de HDL y TG, aumentando las cifras de éstos de forma directamente proporcional al incremento del IMC.

Los TG se modifican según el estadio reproductivo que al ser una asociación directamente proporcional van aumentando a medida que avanzamos en el estadio y su concentración es menor en las mujeres que tienen ciclos regulares para ir aumentando en las perimenopáusicas y alcanzar el mayor valor al alcanzar la menopausia.

El aumento del PC supone un aumento de la TAS, la TAD, el HDL y los TG;

En el perfil lipídico nos encontramos asociación directa positiva del LDL con la FSH, de tal forma que sabiendo que la FSH va aumentando al acercarnos a la menopausia, la concentración de LDL también lo hace, de ahí la influencia de la situación reproductiva y en relación con ella la influencia de las hormonas, sobre el perfil lipídico.

Como he dicho anteriormente el aumento de la FSH se asocia de forma directa con el estadio;

El estadio reproductivo supone cambios en alguna de las variables, cuya asociación es directamente proporcional con la TAS, la TAD, con la variable antropométrica del PC y con los TG, aumentando éstas al acercarnos a la menopausia.

\*\*la correlación es significativa en el nivel 0,01(2 colas) \*la correlación es significativa en el nivel 0,05(2 colas). Correlación de Pearson (CP)

		Estadio	P.C.	P.Cad	TAS	TAD	FSH	HDL	LDL	TG	IMC	RI
Estadio	CP (Sig.	1	-,272**	-,123	-,308**	-,229**	-,626**	,053	-,179	-,225**	-,189*	-,120
	Bilateral)		,001	,141	,000	,006	,000	,528	,031	,007	,023	,149
	N	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
P.Cintura (cm)	CP (Sig.	-,272**	1	,798**	,483**	,339**	,035	-,287**	,155	,317**	,834**	,341**
	Bilateral)	,001		,000	,000	,000	,673	,000	,063	,000	,000	,000
	N	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
P.Cadera (cm)	CP (Sig.	-,123	,798**	1	,397**	,292**	-,005	-,170	,111	,165	,826**	,266**
	Bilateral)	,141	,000		,000	,000	,956	,041	,183	,047	,000	,001
	N	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
TA sistólica	CP (Sig.	-,308**	,483**	,397**	1	,730**	,171	-,196	,159	,286**	,423**	,311**
	Bilateral)	,000	,000	,000		,000	,040	,018	,056	,000	,000	,000
	N	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
TA diastólica	CP (Sig.	-,229**	,339**	,292**	,730**	1	,067	-,210	,165	,268**	,282**	,127
	Bilateral)	,006	,000	,000	,000		,424	,011	,047	,001	,001	,129
	N	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
FSH	CP (Sig.	-,626**	,035	-,005	,171	,067	1	,082	,271**	,086	,031	-,023
	Bilateral)	,000	,673	,956	,040	,424		,329	,001	,302	,712	,784
	N	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
HDL	CP (Sig.	,053	-,287**	-,170	-,196	-,210	,082	1	-,102	-,488**	-,279**	-,270**
	Bilateral)	,528	,000	,041	,018	,011	,329		,222	,000	,001	,001
	N	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
LDL	CP (Sig.	-,179	,155	,111	,159	,165	,271**	-,102	1	,332**	,140	-,025
	Bilateral)	,031	,063	,183	,056	,047	,001	,222		,000	,093	,769
	N	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
TG	CP (Sig.	-,225**	,317**	,165	,286**	,268**	,086	-,488**	,332**	1	,288**	,260**
	Bilateral)	,007	,000	,047	,000	,001	,302	,000	,000		,000	,002
	N	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
IMC (Kg/m2)	CP (Sig.	-,189*	,834**	,826**	,423**	,282**	,031	-,279**	,140	,288**	1	,341**
	Bilateral)	,023	,000	,000	,000	,001	,712	,001	,093	,000		,000
	N	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145
RI	CP (Sig.	-,120	,341**	,266**	,311**	,127	-,023	-,270**	-,025	,260**	,341**	1
	Bilateral)	,149	,000	,001	,000	,129	,784	,001	,769	,002	,000	
	N	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145	145

**Tabla LVIII.Relación bilateral entre las distintas variables del estudio**



## DISCUSIÓN

Aunque la menopausia se refiere de manera global al proceso de senescencia del ovario, ésta incluye también habitualmente la perimenoapusia y la postmenopausia.

De las 145 mujeres sobre las que hemos realizado el estudio y posterior distribución, según el estadio reproductivo, 52 (35,9%) tienen ciclos regulares, 43 (29,7%) son perimenopáusicas y 50 (34,5%) menopáusicas, como podemos ver en la Tabla IX y gráfico 1.

La perimenopausia dura desde uno a dos años previos al último período menstrual hasta un año después de éste y se caracteriza por síntomas físicos y emocionales, ciclos irregulares (cambios en la longitud del ciclo, o dos o más ciclos con una amenorrea de más de 60 días), y elevación de los niveles de FSH. Puede no haber síntomas, o que estos hayan aparecido años antes; en otros casos no hay irregularidades menstruales e incluso puede faltar la elevación de la FSH, especialmente en las mujeres obesas. (*Velasco et cols.1990*) (*Malacara et cols. 2001*)

La menopausia, se considera una parte natural de la vida de la mujer en la cual se producen cambios significativos a nivel orgánico, psicológico y social. Es una etapa marcada por el inicio de la declinación de la función ovárica, motivada por el paulatino agotamiento o atresia folicular, lo cual provoca a la larga la desaparición de folículos ováricos y que estos no puedan responder a las gonadotropinas, así como desaparición de la ovulación; esto se asocia a la falta de producción de hormonas sexuales femeninas como los estrógenos y la progesterona. (*Rojas et al. 2014*)

El valor medio de la FSH en las 145 mujeres de nuestra muestra es de 37,63 mUI/ml con una desviación típica de 36,17. Por grupos es de  $8,4 \pm 4,5$  en las que tienen ciclos regulares,  $44,5 \pm 35,8$  en las perimenopáusicas y  $62,1 \pm 34,1$  en las menopáusicas. Tabla X. Podemos ver que el valor medio de FSH en las mujeres de nuestro grupo se correlaciona perfectamente con la situación reproductiva con significación estadística  $p < 0,000,1$ . Tabla XI.

Aunque la medida de la FSH presenta secreción pulsátil, y por lo tanto una variación importante a lo largo de las 24 horas, con los resultados obtenidos podemos establecer unas diferencias muy significativas en función del estadio en que se encuentran las mujeres de la muestra y el valor de la FSH medio en cada uno de los grupos ya que en las que tienen ciclos regulares es de 8,4, en las perimenopáusicas 44,5 y en las menopáusicas 62,1 en función de la disminución marcada del feed back negativo ejercido por los estrógenos.

Durante la edad fértil el folículo ovárico y el cuerpo lúteo producen el 95% del estradiol circulante. La estrona, presente en cantidades mucho menores, se produce en el tejido adiposo periférico, gracias al metabolismo del estradiol y sobre todo a la aromatización de la androstendiona de origen suprarrenal. También se producen pequeñas cantidades de estradiol y estrona a partir de la aromatización de la testosterona, también del mismo origen suprarrenal. (Velásquez 2011) (Pavon y cols. 2006) Los estrógenos y la progesterona disminuyen con la menopausia y por lo tanto, hay un aumento considerable de la FSH y en menor medida de la LH, invirtiendo el cociente FSH/LH que se torna mayor de 1. (Rojas et al. 2014)

Una consideración a tener en cuenta al determinar el valor de FSH antes de la menopausia es que se requieren medidas en ciclos consecutivos e incluso tomas de muestra seriadas (por ejemplo muestras cada 5 minutos) ya que la hormona muestra pulsos secretorios, y estos pueden interferir en los resultados. (Malacara 2006) Además en este grupo deben evitarse las medidas periovulatorias, puesto que entonces podían aparecer también valores elevados de FSH, si bien estos coincidirían con valores también altos de estrógenos (feed back positivo ovulatorio).

Para poder establecer cual es el grado de obesidad utilizamos una serie de variables antropométricas, cada una de ellas con unas características determinadas que hacen que su uso varíe según el tipo de obesidad que deseemos estudiar. En nuestro trabajo nos hemos decantado por la medida del perímetro de cintura (PC), ya que hemos elegido los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) para el Síndrome Metabólico, donde por acuerdo

unánime un grupo de más de 4000 expertos de todo el mundo, establecen que para el diagnóstico de este síndrome el dato esencial sea el PC, que a su vez considera medida de obesidad central y marcador de RI y criterio indispensable para riesgo cardiovascular (RCV). Incorpora diferentes valores umbrales referidos a los distintos grupos étnicos, definiendo como riesgo en la población europea, valores de PC  $\geq 94$  cm en varones y  $\geq 80$  cm en mujeres. (IDF, 2005)

Para la medida de la obesidad central utilizando el PC, hemos obtenido una media de 90,87 cm y DS de  $\pm 12,70$  en las 145 mujeres, en las que tienen ciclos regulares la media y DS del PC es  $87,62 \pm 13,39$ , en las perimenopáusicas es  $89,00 \pm 10,82$  y en las menopáusicas es de  $95,87 \pm 12,15$ . Tabla XXVIII.

Hay obesidad central (OC) en la mayoría de las mujeres, en total 116 mujeres (80%) y sin obesidad central 29 (20%). De las 52 que tienen ciclos regulares 35 (67,3%) tienen OC, de las 43 perimenopáusicas 35 (81,4%) tienen OC y de las 50 menopáusicas, 46 (92%) tienen OC. Gráfico 8 y Tabla XXX. Por tanto en nuestro estudio existe una asociación positiva entre situación reproductiva y PC, con significación estadística  $p = 0,007$ . Tabla XXXI

Podemos concluir que en nuestro estudio hay obesidad central generalizada, según los criterios de la FID que hemos seguido, ya que la media del PC es  $\geq 80$  en todos los grupos y que además ésta aumenta al acercarnos a la menopausia, en lo que coincidimos con otros estudios. La causa parece estar clara en que son las hormonas sexuales, concretamente la falta de los estrógenos, la que favorece la distribución androide de la grasa al acercarnos a la menopausia.

Con el IMC ocurre algo similar y en nuestra muestra la media y DS es de  $28,13 \pm 5,46$ , dentro del grado de sobrepeso establecido por la OMS. Si tenemos en cuenta la etapa reproductiva en la que se encuentran, el IMC varía considerablemente pues la media y DS del IMC en las que tienen ciclos regulares es de  $26,96 \pm 7,06$ , en las perimenopáusicas  $27,78 \pm 5,19$  y de hasta  $29,64 \pm 5,02$  en las menopáusicas. Tabla XX. De las 145 mujeres 44 (30,3%) tienen normopeso, de las cuales 22 (50%) tienen ciclos regulares, 14 (31,82%) son perimenopáusicas y sólo 8 (18,18%) menopáusicas. Con sobrepeso hay 101, de las que 30 tienen ciclos regulares, lo que supone un 57,7% de las mujeres con ciclos regulares, 29 son perimenopáusicas, el 67,4% de las mujeres que están en

este grupo, y 42 son menopáusicas, un 87,0% de las mismas. Tabla XXII y XXVI. Representadas en la gráfica 6. Además hemos encontrado significación estadística entre ellas con  $p=0,008$  como podemos ver en la tabla XXIII. Con obesidad hay 50 (34,5%), 16 (32%) con ciclos regulares, 11 (22%) tienen perimenopausia y 23 (46%) están en la menopausia. Tabla XXIV y XXVI. Representadas en la gráfica 7. El IMC es mayor en aquellas que son menopáusicas respecto a las que tienen ciclos regulares y, el resultado, aunque no es estadísticamente significativo para la obesidad según los grupos,  $p= 0,096$ , si hemos podido ver que hay tendencia a la significación. Tabla XXV. Entre las que tienen normopeso predominan aquellas que aún tienen sus ciclos de forma regular, y son menos las perimenopáusicas y aún menos las que ya están en la menopausia. Cuando hay sobrepeso la situación cambia y predominan las mujeres perimenopáusicas y menopáusicas, sumando entre ambas un total de 71(70,2%) frente a las 30 (29,8%) que tienen sus ciclos regulares. En cambio cuando hay obesidad, aunque las que tienen ciclos regulares son algunas más que las perimenopáusicas, 16 frente a 11 respectivamente, predominan las menopáusicas con obesidad, 23. Con estos resultados podemos concluir que la menopausia favorece la presencia de obesidad en las mujeres de Talavera, y que ello parece estar influenciado por las hormonas sexuales, como el déficit de estrógenos característico de esta etapa. Además en etapas previas como es la perimenopausia, en la que ya hay alteraciones hormonales, hay mayor aumento del IMC. A la participación de las hormonas puede sumarse la influencia de otros factores como la genética, la edad de comienzo de las alteraciones, la alimentación y el sedentarismo, entre otros.

La medida del perímetro abdominal presenta puntos de corte distintos en función de la etnia, ya que los asiáticos presentan una incidencia más elevada de RI y de DM con un IMC más bajo y con una circunferencia abdominal (PC) menor que la de los europeos. (*Ogden et al. 2006*) (*Wang et al 2002*)

Durante la senescencia se aprecia una progresiva reducción del tejido adiposo de localización subcutánea y un significativo aumento de la grasa abdominal, incluso en ausencia de obesidad. (*Zafon 2007*)

Son muchos los estudios que se han llevado a cabo para determinar cuál es el método más preciso para calcular la obesidad central: IMC, PC, Perímetro de cadera (PCad), Índice Cintura Cadera (ICC), Pliegue bicipital y Circunferencia del brazo (CB).

Las medidas antropométricas IMC, ICC y PC, son utilizadas para la detección de sobrepeso/obesidad y distribución de grasa abdominal. El ICC y PC, son indicadores antropométricos que permiten establecer riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas, debido a que la presencia de tejido adiposo visceral, metabólicamente activo, se asocia con RI, HTA y obesidad. (Pavon I y cols. 2006) (Genique y cols. 2010)

En mujeres postmenopáusicas, un aumento del IMC  $\geq 28,3 \text{ Kg/m}^2$  y del ICC  $\geq 0,87$  eleva la prevalencia del SM de 10% (cuando ambos índices están por debajo de esas cifras), a 39,1%, cuando están por encima. (Coniglio y cols. 2001)

También se obtuvieron correlaciones significativas entre las variables e índices antropométricos que estiman adiposidad y el índice HOMA. (Barrios 2013)

La relación cintura/cadera, dada por el ICC, no puede ser un índice adecuado para evaluar los cambios en la distribución de la grasa abdominal debido a que un aumento en este índice se debía a un aumento de la circunferencia de la cintura o PC, sin cambios en la medida de la circunferencia de cadera (PCad), de lo que se deduciría que la menopausia no estaría asociada a cambios en la adiposidad abdominal. (Toth 2000) ([www.unizar.es/gine/402men.htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm) 2001) (Molist-Brunet y cols. 2006)

En cambio estudios que utilizan técnicas de imagen radiológicas o análisis de composición corporal por DEXA (Dual Energy X-ray absorptiometry), para valoran el ICC y otros indicadores más sensibles para medir grasa intrabdominal, han demostrado aumento de grasa troncular y visceral durante la menopausia. (Pavon y cols. 2006) (Genique y cols. 2010)

Estudios realizados por Absorciometría dual sugieren que la transición a la menopausia se asocia con un incremento acelerado de la adiposidad total y central, y una reducción de la masa libre de grasa. Puede que sea la rápida pérdida de la densidad mineral ósea (medido por hidrodensitometría) durante la



menopausia temprana la responsable del mayor porcentaje de masa grasa corporal, frente al de masa libre de grasa en esta etapa. Los nuevos métodos para medir la grasa total y abdominal llegan a la conclusión de que la grasa intrabdominal aumenta en la mujer postmenopáusica independientemente de la adiposidad total. Esto puede interpretarse porque la transición a la menopausia se asocia con un almacenamiento de grasa, preferentemente en el compartimento intra-abdominal, que es debido al aumento de la lipólisis como consecuencia de la disminución de la actividad de la LPL derivada de la deficiencia de estrógenos y aumento de andrógenos, en esta etapa. En este estudio las mujeres postmenopáusicas tenían mayor edad, mayor peso y mayor IMC que las premenopáusicas. El porcentaje de grasa total y de masa grasa fue mayor en las postmenopáusicas que en las menopáusicas. ([www.unizar.es/gine/402men.htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm). 2001) (Cano 2008)

El IMC para definir obesidad (criterio establecido por la OMS), frente PC para medir el depósito de grasa visceral (utilizado por el ATP-III del NCEP y la IDF), es menos preciso. Existen datos para asegurar que la obesidad central medida mediante RMN, como técnica de referencia (Gold Standard), se ha comportado como mayor predictor de SM que la medida de la grasa subcutánea. Mientras los primeros son fáciles de determinar y además económicos, rápidos y bastante específicos, la técnica de RMN es más cara y sofisticada para tal fin.

Sobre cuál es la medida antropométrica que mejor se correlaciona con la obsidad central hay mucho escrito. En nuestro trabajo si comparamos los gráficos 6 y 8, podemos ver como la asociación entre el estadio reproductivo y las variables antropométricas como medidas de obesidad, es similar para el IMC y el PC, cuando lo que medimos es sobrepeso y obesidad central, siendo el resultado estadísticamente significativo en ambos casos (0,008 y 0,007 respectivamente) tablas XXIII y XXXI. Por tanto nuestros resultados pueden compararse a los de otros trabajos que utilizan el IMC como medida de obesidad. En nuestro caso, las mujeres que tienen sobrepeso son significativamente más en los grupos de menopáusicas y perimenopáusicas que en las de regla normal. Además se relacionan con el PC como medida de obesidad central o visceral mostrando también valores más altos estadísticamente significativos entre las mujeres perimenopáusicas y menopáusicas de nuestro trabajo.

Se recomienda la medición del PC, para valorar las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad, siendo más específica para evaluar la grasa intra-abdominal tanto en adultos de uno y otro sexo, (NCEP, 2002) (Brotons y cols. 2008) (Aschner et al. 2011) (Abbasi et al. 2012) (Molist-Brunet y cols. 2006) (Stepien et al. 2011) como en mujeres posmenopáusicas específicamente. (Orsatti et al. 2010)

Otros no encuentran diferencias estadísticamente significativas al asociar la edad, el peso, el IMC, el PC, el ICC y el porcentaje de grasa corporal en los tres grupos de estudio. (Maldonado- Villalon et al. 2010)

El incremento de la cintura y la masa grasa, que se inicia pocos años antes del último período menstrual, sin cambios en la masa músculo-esquelética, muestran un incremento sustancial en mujeres postmenopáusicas de Estados Unidos (Sowers et cols. 2007). Hallazgos que se correlacionan con el incremento monofásico de FSH. (Lobo 2009)

En un estudio realizado entre 1994 y 1996, también en Talavera en una población rural, se obtiene como resultado un IMC medio en las mujeres de 29,9 ( $\pm 5,2$ ), para edades similares a las que participaron en nuestra muestra (25-74). Llegan a la conclusión que la prevalencia de obesidad, en el rango de sobrepeso ( $\text{IMC} > 29 \text{ Kg/m}^2$ ), es muy superior en mujeres (37,6%) frente a los varones (21,1%) ( $p < 0,0001$ ), diferencia que se mantiene en todas las edades a partir de los 35-44 años, aunque no se tuvo en cuenta la etapa reproductiva en la que se encontraban las mujeres que participan en el estudio. (Segura & Rius 1999) Similares resultados, aunque sin tener en cuenta la situación reproductiva de la mujer, se obtiene en estudios más amplios realizados entre los años 1992 y 2001 en España (Estudio ERICE), 35,1 % en la mujer frente a 24,8% de los varones. (Gabriel y cols. 2008)

En el estudio VIVA (incluido en el estudio ERICE), en el que participan varias provincias de España durante el año 1998, con población de ambos sexos de entre 35-64 años de edad, la media del IMC en las mujeres es de 27,9 ( $\pm 0,3$ ), aunque algo inferior a nuestros resultados, sí en el rango de sobrepeso como en nuestro estudio. (Gabriel 2009)VIVA

Si se considera un IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> según la Encuesta Nacional de Salud, la prevalencia de la obesidad alcanza hasta un 17% en mujeres de 55 a 74 años de edad. Otros, como el que se lleva a cabo en la población de Almería obtiene un resultado similar de 18%, y mayor aún es en el de León, 23%. (*Segura & Rius 1999*)

En el estudio DRECA que se lleva a cabo en Andalucía la prevalencia de obesidad medida por IMC  $\geq 30$  es mayor en mujeres a medida que avanza la edad, sobre todo después de los 40 años, que pasa de 24,6% antes de esta edad a 34,63%, después de la misma. Además en relación con la menopausia pasa de un 25,5% antes de la menopausia, a un 53,7% en la menopausia. (*Aranda y cols. 1994*)

En un estudio epidemiológico transversal de trabajadores reclutados en los exámenes de salud, llevado a cabo por los servicios de prevención de FREMAP durante el año 2003 en España, contando con 17.837 participantes (13.768 varones y 4.069 mujeres) , incluidos los que tenían todas las variables necesarias para el SM, de ambos sexos y con edades comprendidas entre los 25 y 64 años de edad (similar a las edades de las mujeres de nuestra muestra) la media del IMC es de 24,1, con una desviación estándar de  $\pm 4,23$ . Resultado algo menor al obtenido en nuestro estudio, aunque debemos tener en cuenta que incluye mujeres con 10 años menos, y además un número mayor de participantes, sin tampoco tener en cuenta la situación reproductiva de las mujeres participantes en el estudio. (*Leon y cols. 2009*)

En América Latina hay estudios en los que las mujeres con SM presentan valores significativamente aumentados de IMC, PC, ICC, y PA, tanto sistólica como diastólica en comparación con las que no tienen SM. (*Muscolo et al. 2004*)

Teh et al. 1996 y Crawford et al. 2000, están entre los que consideran el PC como marcador de distribución de grasa corporal y no al IMC o ICC para identificar a las mujeres con probabilidad de desarrollar SM. (*Hwu et al. 2003*)

En mujeres del centro de salud de Zaragoza, hipertensas, con y sin SM se obtiene un mayor valor del PC en aquellas que tienen SM 107,04 (DE 2,42) respecto a las que no tienen SM 102,97 (DE 2,27). (*Genique y cols. 2010*)

En el estudio VIVA en el que participa la población de varias provincias Españolas, de ambos sexos y edades similares a las de nuestro estudio, la media del PC fue de 93,8 cm ( $\pm 6$ ), ligeramente superior a nuestros resultados. (*Gabriel y cols. 2009*) La prevalencia de la obesidad abdominal, en este estudio es del 27,3% (IC del 95%:22-29) en el conjunto de la muestra y, significativamente mayor ( $p < 0,01$ ) en mujeres que en hombres (17,1%).

En una población Iraní el punto de corte del PC como método de cribaje de SM, en mujeres es de 85,5 cm, menor que en nuestro estudio, aunque también difiere en el número de participantes y la edad de las mujeres así como las patologías que padecen, además de no considerar la situación reproductiva de las mujeres participantes. (*Esteghamati et al. 2008*)

El PC (en cm) en mujeres con o sin SM también es variable y pasa de  $109 \pm 13$  a  $103 \pm 11$  respectivamente, con significación estadística de  $p < 0,005$ , (*Muscolo et al. 2004*) algo superior al obtenido en nuestro trabajo en el que la media del PC de las 145 mujeres es de  $90,87 \pm 12,70$ , pero al considerar la situación reproductiva de nuestras mujeres la media y DS pasa de  $87,62 \pm 13,39$  en las que tienen ciclos regulares, a  $95,87 \pm 12,15$  en las que son menopáusicas. Tabla XX. Además la mayoría de las mujeres menopáusicas tienen obesidad central 46 de las 50 (92,0%), y también la mayoría de las perimenopáusicas 35 de las 43 (81,4%), frente a sólo 35 de las 52 (67,3%) que tienen ciclos regulares, Tabla XXII con una significación estadística significativa de  $p = 0,007$ . Tabla XXIII. De estos resultados podemos deducir que la menopausia favorece la presencia de obesidad abdominal.

Esta etapa se suele relacionar además con ganancia de peso y cambios en la distribución de la grasa corporal que favorecen la adiposidad central de tipo androide (característica del hombre), en contraposición a la ginecoide o periférica, típica de la mujer.

El peso corporal está regulado por mecanismos complejos que involucran procesos metabólicos y hormonales. (*Barrio et al. 2010*) Estos cambios son independientes de la edad (que también influye) y están mucho más relacionados con el declinar de los esteroides sexuales. (*Pavon y cols. 2006*)

También se sabe que en la edad fértil el número de receptores de estrógenos en el músculo esquelético es elevado, lo que sugiere que el estrógeno tiene efecto directo en el mantenimiento de los diversos componentes del tejido libre de grasa. *(Toth et al. 2000)*

Los cambios fisiológicos que tienen lugar durante este período y que serán, en parte, responsables de la ganancia de peso durante el mismo, se han relacionado con el hipoestrogenismo. *(Velásquez 2011) (Pavon y cols. 2006)*

Aunque el principal factor responsable del estado hipoestrogénico final es la pérdida de la función endocrina del ovario, que como casi todas las glándulas endocrinas tienden a involucionar (tiroides, pineal, etc), en la transición de la perimenopausia a la postmenopausia hay una disminución de estradiol, estrona y androstendiona, y un mantenimiento de la testosterona, pero con aumento en la relación estrona/estradiol. La mayor producción de estrógenos en esta etapa deriva principalmente de la conversión periférica de estrona, de origen más suprarrenal que ovárico. Sin embargo el estroma del ovario postmenopáusico segrega testosterona 0,3 mg/día y androstendiona 1 a 3 mg/día (50% y 30% de los niveles circulantes, respectivamente) y muy pequeñas cantidades de estrona y estradiol. En esta etapa resalta la importancia que tiene la conversión periférica de androstendiona y testosterona a estrona, especialmente en el tejido adiposo, siendo la estrona una fuente importante de estrógenos en la menopausia.

Este fenómeno aumenta con el peso y la edad de la mujer. Aunque efectivamente sean estas las fuentes de estrógenos en la mujer menopáusica, la resultante final de la disminución de la vía principal ovárica, a través de sus folículos, es un cierto grado de androgenización, mucho más evidente en las mujeres delgadas, que en las que tienen más masa grasa, ya que ésta actúa como lugar de aromatización de los andrógenos suprarrenales. *(Liñan 2004) ([http //: www.menopausiaweb.com/menopausia.síntomas](http://www.menopausiaweb.com/menopausia.síntomas)) (Pacheco-Romero 1994)*

El tejido adiposo no sintetiza esteroides sexuales de novo pero es responsable de la captación, almacenamiento, conversión y secreción de hormonas sexuales. Expresa enzimas como la aromatasa que transforma andrógenos en estrógenos y además son capaces de metabolizar tanto hormonas sexuales como glucocorticoides y posee receptores para estrógenos, andrógenos y

glucocorticoides. Estas hormonas ejercen una fuerte influencia sobre el desarrollo de tejido adiposo regional. (Pavon y cols. 2006) (De Ferranti & Mozaffarian 2008) (Kahn & Flier 2000) (Godinez et al. 2002).

La lipoprotein lipasa (LPL) es una enzima determinante para la reserva intracelular de triglicéridos (TG) y su acción está influenciada por hormonas sexuales. Así los estrógenos y la progesterona estimulan la LPL en los adipocitos de la región glúteo femoral y, en mujeres premenopáusicas su actividad en el tejido adiposo femoral y glúteo es significativamente mayor que en la grasa abdominal, determinando la tendencia al depósito graso “ginoide”. El cese en la secreción de estrógenos gonadales, con el consiguiente desbalance andrógenos/estrógenos y la disminución de la LPL, favorece el depósito graso abdominal con aumento de la grasa visceral. A esta acción se suma el efecto que sobre la distribución de la grasa corporal tiene la ausencia o gran disminución de la hormona del crecimiento (GH), y su mediador el Factor de Crecimiento Insulin Like (IGF-1), que también disminuye con la edad. (Toth et al. 2000) (Pavon y cols. 2006)

Los estrógenos mantienen sus niveles hasta estadios avanzados de la función normal reproductiva, y en la perimenopausia tardía sufren un fuerte descenso, por el agotamiento de la población de folículos. Ya en la transición a la menopausia se produce un marcado descenso de estrógenos y una llamativa elevación de los niveles de FSH por el mecanismo feedback de retroalimentación compensatoria. En esta etapa los niveles de otras hormonas como la testosterona libre, el sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEAS) y la androstendiona parecen disminuir de forma regular con la edad. (42 y 45 - [http:// en. wikipedia.org/wiki/menopause](http://en.wikipedia.org/wiki/menopause)) (Alvarez-García & Labandeira 2009-2010)

Algunos estudios han demostrado que la testosterona (T) y la dihidrotestosterona (DHT) promueven la actividad antilipolítica mediada por el adrenorreceptor  $\alpha$ -2 y proporcionan la lipólisis a través del betaadrenoreceptor. (Boloumie et al. 1994)

El tejido graso, tejido metabólicamente activo, es una fuente significativa de estrógenos en la mujer postmenopáusica obesa, en la que la pérdida de la función ovárica y la disminución de los estrógenos circulantes es reemplazada por el proceso de aromatización y la intervención de la enzima aromatasa (p450 arom)

que convierte los andrógenos a estrógenos, como se ha comentado anteriormente, siendo la estrona el estrógeno más importante en esta etapa. (Pavon y cols. 2006) (Pacheco-Romero 1994)

En general, el gasto energético disminuye con la edad, relacionándose estrechamente con la reducción de la actividad metabólica del tejido magro y la disminución proporcional de éste. Si sumamos la progresiva reducción de la actividad física, aun manteniendo la ingesta, se consigue un balance energético positivo.

El hecho de que algunas mujeres sean más vulnerables a una ganancia ponderal rápida al instaurarse la menopausia, es importante, y hace pensar que sean varios los factores implicados en ella: genéticos, socioeconómicos y, relacionados con la historia menstrual y reproductiva, el comportamiento alimentario y la actividad física. En un estudio, (Samaras et al. 1997) que compara el depósito graso en parejas de gemelas monocigóticas y heterocigóticas, todas postmenopáusicas, los factores genéticos explican el 60% de la variación del acúmulo total y abdominal.

En relación con la historia menstrual y reproductiva de la mujer, hay circunstancias que favorecen el desarrollo de sobrepeso y obesidad durante la menopausia, como es el caso de un primer embarazo muy temprano, períodos de lactancia cortos o ganancia de peso excesiva durante las gestaciones. (Pavon y cols. 2006)

La escasa actividad física y poca masa muscular, el nivel socioeconómico bajo y un comportamiento alimentario tendente a la desinhibición dietética, son más susceptibles de desarrollar obesidad o de agravarla, si ya existía previamente. Las mujeres que viven solas tienden a ganar más peso tras la menopausia. (Pavon y cols. 2006) (Ortiz et al. 2010)

El aumento de grasa corporal se asocia con enfermedades metabólicas según algunos estudios, (Bays et al. 2007) sin embargo, no todos los sujetos con sobrepeso y obesidad tienen estas complicaciones y viceversa. (Carey et al. 1997)

El hecho de que a partir de los 54 años la prevalencia del SM en la mujer se

iguale a la de los varones, hasta entonces superior en éstos últimos, y el que surjan cambios en el metabolismo lipídico que conlleva al aumento de la enfermedad cardiovascular (ECV), nos hace pensar que los estrógenos actúan como protectores de la ECV en la etapa fértil. *(Ren & Kelley 2009)*

La transición que experimenta la mujer durante la pre y postmenopausia, se asocia con la presentación o el desarrollo de las características propias del SM, entre las que se encuentran: un aumento de la grasa central abdominal, alteraciones del perfil lipídico (aumento de LDL, aumento de TG y disminución de HDL, lo que lleva a una mayor incidencia de aterogénesis) y resistencia a la insulina (RI). Lo anterior se podría explicar de forma directa por el fallo ovárico, o indirectamente por las consecuencias metabólicas de la distribución central de la grasa asociada a la deficiencia estrogénica. Estos hechos junto con el aumento de la edad y del IMC, así como la inactividad física hacen que se incremente la prevalencia del SM en la postmenopausia. *(Alonso y cols. 2008) (Tabares et al. 2012) (Rojas et al. 2014)*

El peso total y la obesidad central se modifican a la vez que se van produciendo cambios en los niveles de hormonas sexuales y, que se diferencian entre unas etapas y otras de la vida reproductiva de la mujer. En las mujeres que participan en nuestra muestra desde la etapa reproductiva (ciclos regulares) hasta llegar a la menopausia, pasando por la perimenopausia, tanto el aumento de peso total, medido con el IMC, como la obesidad central (OC) medida por el PC, van aumentando. De hecho en las mujeres de nuestra muestra predomina el sobrepeso en el total de las mujeres. El IMC medio es de 28,13, con una desviación típica (DS) de  $\pm 5,46$ , dentro del grado de sobrepeso establecido por la OMS; en las que tienen ciclos regulares es de  $26,96 \pm 7,06$ , en las perimenopáusicas  $27,78 \pm 5,19$  y, de hasta  $29,64 \pm 5,02$  en las menopáusicas. Tabla XII.

De las 145 mujeres 44 (30,3 %) tienen normopeso, de las cuales 22 tienen ciclos regulares, 14 son perimenopáusicas y sólo 8 menopáusicas. Con sobrepeso hay 101, de las que 30 tienen ciclos regulares, lo que supone un 57,7% de las mujeres con ciclos regulares, 29 son perimenopáusicas, el 67,4% de las mujeres que están en éste grupo y 42 son menopáusicas, un 87,0% de las mismas. Tabla XIV y



XVIII. Representadas en la gráfica 3. Además hemos encontrado significación estadística entre ellas con  $p=0,008$  como podemos ver en la tabla XV. Con obesidad hay 50 (34,5%), de las que 16 (30,8%) tienen ciclos regulares, 11 (25,6%) son perimenopáusicas y 23 (46%) están en la menopausia. Tabla XVI. Representadas en la gráfica 4.

Aunque entre las mujeres con obesidad propiamente tal no hay significación estadística en las distintas fases reproductivas  $p=0,096$  (Tabla XVII), podemos decir que hay tendencia a la significación y si aumentáramos la muestra muy probablemente podríamos demostrarlo.

En la obesidad, además de la total, que hemos medido con el IMC, medimos el perímetro de cintura (PC) para establecer cuál es la obesidad abdominal (OC) de nuestras mujeres, que también es mayor en las que se acercan a la menopausia (perimenopáusicas) y en las postmenopáusicas. La media del PC del total de la muestra es de  $90,87 \pm 12,70$ . Las que tienen ciclos regulares tienen una media y DS del PC de  $87,62 \pm 13,39$ , en las perimenopáusicas es  $89,00 \pm 10,82$  y en las menopáusicas es de  $95,87 \pm 12,15$ . Tabla XX.

En la tabla XXII podemos ver que hay obesidad central (OC) en la mayoría de las mujeres, en total 116 mujeres (80%) y sin obesidad central sólo 29 (20%). De las 50 que tienen ciclos regulares 35 (67,3%) tienen OC, de las 43 perimenopáusicas 35 (81,4%) tienen OC y de las 50 menopáusicas, 46 (92%) tienen OC. Gráfico 5, con una significación estadística entre ellas de  $p=0,007$ . Tabla XXIII.

Lo más evidente en la mujer postmenopáusica es el aumento del IMC por encima de 25 y los cambios en el porcentaje y la distribución de la grasa corporal, prevaleciendo a partir de esa época el fenotipo androide. (*Pavon y cols. 2006*) (*Teede et al. 2010*) (*Barrios et al. 2010*). Hay aumento de peso, del grosor de los pliegues cutáneos, del porcentaje de grasa corporal y del Índice cintura cadera (ICC). (*Pavon y cols. 2006*) (*Molist y cols. 2006*)

El aumento de la grasa visceral va a facilitar el desarrollo de insulinoresistencia y sus consecuencias clínicas: la intolerancia a hidratos de carbono, DMT2, hipertensión arterial (HTA) y dislipemia. (*Recasens y cols. 2004*) (*Pavon y cols. 2006*)

La lipólisis produce ácidos grasos libres, de alto valor energético, utilizables directamente por los músculos, así como glicerol que es fuente de precursores para la neoglucogénesis hepática. Las hormonas sexuales regulan la composición corporal, la distribución del tejido adiposo y la proporción de masa magra /masa grasa. ([www.unizar.es/gine/402men.htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm) 2001) (Pavon y cols. 2006)

Las **diferentes variables de distribución de la grasa androide** se correlacionan mejor con los años de evolución de la menopausia que con la edad. La transición menopáusica acelera el aumento de adiposidad central, demostrado en múltiples estudios longitudinales. (Toth et al. 2000) (Tchernof & Poehlman 1998.)

La masa magra (tejido muscular) disminuye significativamente con los años transcurridos desde la menopausia, entre los 49-60 años de edad. La talla y la masa muscular del tronco y las piernas y, la corporal total, son significativamente inferiores en las mujeres menopáusicas que en las premenopáusicas, mientras que la masa muscular bilateral de los brazos no difiere en ambos grupos. La menopausia, por lo tanto favorece la pérdida de masa muscular con independencia de la talla y la edad, siendo la masa muscular del tronco la que se afecta en mayor medida que la de otras partes del cuerpo, probablemente debido a la disminución de ejercicio físico. También y por la misma razón, unida a la disminución de la ingesta de calcio, existe una pérdida de la densidad mineral ósea corporal, mucho mayor a nivel vertebral. ([www.unizar.es/gine/402men.htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm) 2001) (Toth et al. 2000)

Debido a la gran cantidad de tejidos y sistemas orgánicos con receptores para los esteroides ováricos, su déficit trae como consecuencia una serie de alteraciones que repercutirán en la calidad de vida de la mujer. Se hacen más susceptibles a las enfermedades crónicas como la osteoporosis, afectación del aparato cardiovascular y del sistema nervioso central. Entre los signos y síntomas que generan la pérdida de estrógenos y que se van sucediendo desde años antes, en la perimenopausia, tenemos los sofocos, la sequedad vaginal y las irregularidades de la regla (sangrado a tiempos variables o a intervalos irregulares, más escasas o abundantes) hasta la menopausia, en la que

desaparece, por la falta de producción de hormonas sexuales como los estrógenos. Los sofocos son el síntoma más común de la menopausia que se presenta como una sensación de calor en la parte superior del cuerpo, enrojecimiento, sudores y a veces vértigos. Los sofocos se producen por una disfunción de los mecanismos de regulación de la temperatura localizados en el hipotálamo, y se dan con más frecuencia durante el sueño, lo que favorece el insomnio.

La disminución de los estrógenos también favorece la contracción y estrechamiento de la vagina, así como la pérdida de elasticidad y humedad natural que conlleva a la sequedad vaginal y a que las relaciones sexuales con penetración sean molestas. Esto puede solucionarse gracias a las diferentes posibilidades para lubricar la vagina.

En años posteriores se produce la reducción de los senos y atrofia genital. Los labios mayores y menores se encojen y el clítoris se expone más de lo habitual. Estos cambios van a favorecer posibles infecciones de vagina y uretra. También puede producirse incontinencia urinaria al debilitarse las estructuras de la vejiga. La falta de estrógenos repercute también en el tejido conectivo y músculos, lo que deriva en dolores articulares y musculares. El contenido mineral óseo también disminuye con la aparición de osteoporosis y la consecuente fragilidad ósea.

En las mujeres osteoporóticas posmenopáusicas la masa adiposa es significativamente inferior respecto de las mujeres sanas de la misma edad, siendo la masa muscular la misma. De ello se deduce que la grasa tenga un efecto protector sobre el esqueleto contra la osteoporosis y, en el que intervienen los estrógenos formados en el tejido adiposo. ([www.unizar.es/gine/402men.htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm) (2001). (Pavon y cols. 2006) También intervienen en el metabolismo óseo, actuando sobre el intestino aumentando la absorción de calcio y vitamina D, sobre el riñón impidiendo la pérdida excesiva de calcio y, en las paratiroides incidiendo sobre el propio hueso a través de la producción por parte de los osteoclastos de los factores del crecimiento y las citoquinas, y sobre la vía paracrina, con la formación, actividad y muerte de los osteoclastos. Además, el tejido adiposo, protege contra las fracturas al reducir el impacto de los traumatismos. (Liñan 2004)

La prevalencia de la artrosis está directamente relacionada con el IMC, ya que el exceso de peso constituye un traumatismo continuado sobre los huesos y, a nivel de los cartílagos el peso corporal produce tal desgaste que es imposible de recuperar llegando a provocar alteraciones en los mismos. Al comparar un IMC de 35 Kg/m<sup>2</sup> con el de 25 Kg/m<sup>2</sup>, el riesgo de artrosis es 2,5 veces mayor. ([www.unizar.es/gine/402men.htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm) 2001)

La disminución del colágeno hace que la piel sea más flácida y que aparezcan más arrugas.

También aumentan las enfermedades psicológicas, influidas por los cambios hormonales: irritabilidad, inestabilidad emocional, pérdida de memoria y de autoestima. Después de la menopausia también se afecta el interés sexual, en unos casos se ve aumentado y en otros desaparece, así como la respuesta orgásmica. Estos cambios además de estar influidos por los cambios hormonales, como la sequedad vaginal o la atrofia genital, también se ven influenciados por la mente y derivan en dolor al coito. (Vargas et al. 2013) ([www.menopausiaweb.com/menopausia.sintomas](http://www.menopausiaweb.com/menopausia.sintomas))

La relación de los estrógenos con la prevalencia del cáncer es discutida y se relaciona con el tipo y localización del mismo. Así el de endometrio, en la mujer obesa, se relaciona con el exceso de estrógenos, pero en el de ovario ésta asociación es controvertida. ([www.unizar.es/gine/402men.htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm) 2001)

El riesgo de cáncer de mama, al margen de la menopausia, se relaciona con la distribución de la grasa y aumenta con el aumento de la grasa abdominal. ([www.unizar.es/gine/402men.htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm) 2001). (Pavon y cols. 2006) Se sabe que la exposición, por largo período de tiempo, del epitelio de la mama a las hormonas esteroideas sexuales, favorece su aparición. (Gadducci et al. 2005). Otros estudios sugieren que la presencia del SM en las mujeres postmenopáusicas también podría estar relacionada con el riesgo del cáncer de mama. (Espósito et al. 2013) De hecho en estudios realizados por Rohany et cols (2013) utilizando la técnica de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) para determinar medidas derivadas de grasa corporal (IMC, PC y el ICC) y examinar la asociación entre éstas y el riesgo de cáncer de mama, resulta una correlación fuertemente positiva entre dichas variables. En el estudio participaron 10960 mujeres

postmenopáusicas de entre 50 y 79 años, sin antecedentes de cáncer de mama, durante un seguimiento de 12,9 años en promedio, se diagnosticaron 503 casos de cáncer de mama. (*Rohan et al. 2013*)

En cambio en otro estudio en que se relaciona la posible asociación del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas hipertensas, después del seguimiento a 9112 mujeres durante 27 años en Finlandia, no difirió de la población general. (*Lindgren et al. 2007*)

En cuanto al riesgo de padecer cáncer de colon es directamente proporcional al IMC. De 1,79 para un IMC de 22-24Kg/m<sup>2</sup> y de 3,72 para el de 28-30 Kg/m<sup>2</sup>. ([www.unizar.es/gine/402men .htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm) 2001)

La menopausia supone una acumulación acelerada de la grasa corporal. Datos longitudinales de mujeres postmenopáusicas en Estados Unidos muestran un incremento sustancial en la circunferencia de la cintura (PC) y de la masa grasa, lo cual se inicia pocos años antes del último período menstrual, con la perimenopausia, sin cambios en la masa músculo esquelética, de modo paralelo al incremento en los niveles de FSH. (*Sowers et al. 2007*) (*Cano 2008*)

Aunque en nuestras mujeres hay aumento, tanto del IMC como del PC y que van aumentando al acercarnos a la menopausia, encontrando significación estadística entre los grupos, tanto para las mujeres que tienen sobrepeso, IMC  $\geq 25$ , (Tabla XV), como para aquellas que tienen OC (Tabla XXIII), no ocurre así para las mujeres obesas en función de un IMC  $\geq 30$ , en las que la significación entre los diferentes grupos no llega a ser significativa con  $p=0,096$ , como queda expuesto en la tabla XVII, pero si aumentáramos el tamaño de la muestra, el resultado podría ser significativo por la tendencia a la significación, que ya tiene.

En el total de mujeres la media y DS del PC es de  $90,87 \pm 12,70$  respectivamente. En las que tiene ciclos regulares  $87,62 \pm 13,39$ , en las perimenopáusicas de  $89,00 \pm 10,82$  y en las menopáusicas es de  $95,87 \pm 12,15$ , como podemos ver en la tabla XX. Influenciado sobre todo por el descenso de estrógenos y su intervención en el acúmulo de grasa abdominal o visceral.

Del mismo modo la media de la FSH va aumentando al acercarnos a la menopausia. El valor medio de la FSH en las 145 mujeres de nuestra muestra es

de  $37,63 \pm 36,17$ . Por grupos es de  $8,4 \pm 4,5$  en las que tienen ciclos regulares,  $44,5 \pm 35,8$  en perimenopáusicas y  $62,1 \pm 34,1$  en las menopáusicas. Tabla X. Resultados estadísticamente significativo entre los diferentes grupos del estadio reproductivo. Tabla XI.

También encontramos significación estadística bilateral,  $p < 0,01$ , entre los niveles de FSH y el LDL; y con  $p < 0,05$  entre la FSH y la TAS. Tabla LVIII.

Con el envejecimiento se producen cambios en la composición corporal: la masa muscular y ósea disminuyen, la masa grasa aumenta y progresivamente se reduce el tejido adiposo subcutáneo aumentando la grasa abdominal de manera significativa, más evidente en la mujer adulta a partir de la menopausia. (Zafon 2007) (Phillips et al. 2008) Las relaciones entre tejido adiposo, masa muscular y tejido óseo son de especial importancia en el climaterio. Por absorciometría de doble fotón se ha demostrado que las mujeres postmenopáusicas sufren un aumento en la proporción de grasa en el tronco o de tipo androide y, del cociente grasa del tronco/grasa de las extremidades inferiores (EEII), sin que se produzca un aumento significativo de la masa grasa corporal total. (Pavon y cols. 2006) ([www.unizar.es/gine/402men .htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm))

La asociación de la menopausia con la acumulación de grasa en la cintura, es consistente y a ello contribuye el aumento de la lipoproteína lipasa (LPL) en la grasa subcutánea y epiploica que determina el acúmulo de grasa visceral en este territorio. La acumulación de grasa en la cintura es un factor que potencia las alteraciones en adipocitoquinas, con incrementos en la leptina y la resistina, y reducción de la adiponectina. (Cano 2008) (Lobo 2009)

La **leptina** es una proteína segregada en el tejido adiposo que informa al cerebro de la magnitud de las reservas energéticas, e interviene en la regulación del apetito. (Velásquez 2011) (Pavon y cols. 2006)

Está codificada por el gen de la obesidad (gen ob) de 140 aa, con estructura terciaria similar a las citoquinas. También se expresa en hipotálamo, hipófisis, epitelio fúndico gástrico, músculo esquelético, sincitiotrofoblasto y epitelio mamario. Se han identificado receptores de leptina (Ob-R) en el hipotálamo, en

las células gonadotropas de la adenohipófisis, células de la granulosa, de la teca y células intersticiales ováricas, del endometrio y en las células de Leydig. Así la leptina participa en la regulación de la reproducción, que involucra una compleja red de interacciones paracrinas y/o endocrinas a múltiples niveles del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. (Moschos et al. 2002) (Velásquez 2011) Para igual grado de adiposidad las mujeres tienen niveles más elevados de leptina sérica que los hombres, lo que indica que otro factor como las hormonas sexuales estrogénicas femeninas, influye sobre las concentraciones séricas de esta hormona e inducen su expresión. ([www.unizar.es/gine/402men .htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm) 2001) (Pavon y cols. 2006) (Velásquez 2011)

Los estrógenos intervienen en la regulación de esta hormona que, aunque depende fundamentalmente de la cantidad de grasa blanca presente, intervienen estimulando su secreción. (Pavon y cols. 2006)

En mujeres en edad fértil los niveles circulantes de leptina son significativamente más elevados durante la fase ovulatoria, día 14, y fase lútea, día 21, lo que indica que tanto el estradiol como la progesterona pueden desempeñar un papel importante en la liberación de la leptina durante el ciclo menstrual, declinando su concentración tras la menopausia. (Pavon y cols. 2006) (Ajala et al. 2013) Este estudio coincide con el de Hardie et al (1997) y el de Ludwig et al. (2000), en que los niveles de leptina aumentan en la transición de la fase folicular preovulatoria y el pico de la fase lútea, a valores 1,5 veces por encima a los observados en la fase folicular y coincidiendo con la elevación de la progesterona. De cualquier forma, de estos resultados podemos deducir que la elevación de los niveles de leptina en estas fases se relaciona con la preparación del cuerpo para las demandas metabólicas del embarazo. También concluyen que la fluctuación de leptina y progesterona coinciden, por lo que ambas están influidas por un mismo factor, en cambio otros como Mannucci et al. (1998) no encuentran correlación. Estas diferencias pueden deberse o estar influidas por varios factores como podrían ser el número de participantes, la edad de las mismas, los diferentes métodos utilizados para el análisis, entre otros. Por otro lado el incremento de leptina durante la fase folicular proliferativa y su correlación positiva con los niveles de estradiol sugiere que la leptina tiene efecto directo sobre los esteroides o bien está regulada por los esteroides gonadales en el ovario. (Ajala et al. 2013).

Otros refieren que la leptina se correlaciona de forma negativa con la LH y la progesterona ( $p < 0,05$ ). Es más elevada durante la fase folicular temprana  $16,57 \pm 1,68$  ng/ml y la fase lútea, que durante la menstruación  $13,15 \pm 1,60$  ( $p < 0,01$ ). (*Eionollahi et al. 2010*)

Los niveles de leptina se correlacionan significativamente con el ICC, la insulina, la glucemia y el colesterol, pero no hay correlación con la edad, la talla o la tensión arterial, el consumo de alcohol o el de tabaco. Los niveles de leptina en la mujer postmenopáusica son mayores que en la premenopausia como consecuencia del aumento de la masa de tejido adiposo y el aumento de la conversión periférica en dicha grasa de los andrógenos a estrógenos, a pesar de la ausencia de estrógenos; además si la mujer es obesa los niveles se multiplican por 3, frente a la mujer con peso normal. ([www.unizar.es/gine/402men.htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm) 2001) (*Barrio et al. 2010*) Otros establecen correlación entre el IMC y los niveles medios de leptina. (*Eionollahi et al. 2010*)

El descenso de los estrógenos también se asocia con una disminución de la actividad de péptidos opioides endógenos como la b-endorfina. Estas relaciones parecen indicar un posible efecto de la privación estrogénica sobre la ingesta de grasas y carbohidratos en mujeres postmenopáusicas. Hay neuropéptidos que están implicados en el comportamiento alimentario y que explicarían las preferencias de las menopáusicas por los alimentos grasos; así los niveles de Galanina, estimulante de la ingesta de grasas, se encuentran aumentados y los del Neuropéptido Y, que estimula la ingesta de hidratos de carbono están disminuidos, con respecto a mujeres en edad fértil. (*Pavon y cols. 2006*)

Los estrógenos intervienen también en la regulación del apetito. La sensación de saciedad estimulada por colecistoquinina (CCK) se ve aumentada por estrógenos. Tras tratamiento sustitutivo con los mismos se ha demostrado una correlación positiva entre los niveles de ambos. Como acabamos de ver esto podría deberse al efecto potenciador de los estrógenos sobre la leptina. (*Pavon y cols. 2006*)

La leptina suprime la secreción de insulina por las células beta del páncreas. La disregulación del eje adipoinular favorece la obesidad y la hiperinsulinemia asociada con la diabetes. (*Pavon y cols. 2006*)



El tejido adiposo además de adipoquinas es secretor de marcadores inflamatorios entre los que se encuentra **la proteína C reactiva (PCR)**, que además de ser un importante reactante de fase activa puede estar presente en procesos inflamatorios sistémicos. Así podría elevarse de forma estable, aunque en menor concentración, en procesos inflamatorios crónicos como es la adiposidad de tipo central. Es producida por el hígado en respuesta a IL-6. Ambas aumentan con el exceso de adiposidad y, altas concentraciones se relacionan directamente con hipertrofia del adipocito. El proceso inflamatorio en la obesidad es complejo, y probablemente hay múltiples vías de interacción entre marcadores inflamatorios. *(De Ferranti & Mozaffarian 2008) (Rolla 2009) (Miranda & Reza 2008)*

En nuestro estudio utilizamos la medida de la PCR como marcador de situación inflamatoria cuya media y DS en las 145 mujeres es de  $2,56 \pm 2,82$ . En las mujeres menopáusicas nos da una media y DS de  $3,26 \pm 3,19$ , mayor que en perimenopáusicas que es de  $2,26 \pm 2,52$  y que en las que tienen ciclos regulares  $2,14 \pm 2,61$ . Tabla XXIV. Los resultados tienden a ser estadísticamente significativos con  $p= 0,09$ , sin llegar a ello, tabla XXVI, lo que indica que si aumentáramos la muestra podríamos concluir que la PCR, utilizada como marcador inflamatorio en la menopausia, se relaciona directamente con ella y, con el aumento de la adiposidad central presente en esta etapa de la vida de la mujer. De las 21 mujeres que presentaron  $PCR \geq 5$ , 10 eran menopáusicas, 5 eran perimenopáusicas y 6 tenían ciclos regulares. Representadas en la tabla XXV y gráfico 6.

La presencia de sobrepeso y obesidad total y, sobre todo abdominal, que tienen nuestras mujeres puede estar influida no sólo por los cambios hormonales si no también por los marcadores inflamatorios, en este caso la PCR, que también va aumentando al acercarnos a la menopausia. En nuestra muestra 21 (14,5%) mujeres de las 145 tienen  $PCR \geq 5$ , y más de la mitad de éstas, 13 (61,9%) tienen un IMC  $\geq 30$ , como podemos ver en la tabla XXVIII (a) y XXVIII (b). Gráfico 7. También hemos encontrado significación estadística para la PCR y la Obesidad entre las mujeres de nuestra muestra con  $p=0,004$ . Tabla XXIX.

Al medir la obesidad central cuando la PCR es  $\geq 5$  (21 mujeres), son 18 las que tienen un PC  $\geq 80$ , lo que supone un 85,7% de las 21 frente a 3. Tabla. XXX (a) y XXX (b). Gráfico 8. La significación estadística es de  $p=0,352$ . Tabla XXXI. Aunque el resultado no es estadísticamente significativo si aumentáramos el tamaño de la muestra si se lograría esta significación.

Su presencia en niños de entre 10 y 11 años con adiposidad, abre camino a su utilidad como marcador inflamatorio en la enfermedad crónica. (*Cook et al. 2000*)

La PCR puede ser un buen marcador inflamatorio y de gran utilidad en la menopausia.

La medición de la concentración de PCR en el laboratorio es una prueba sencilla, generalmente estandarizada y disponible, y si además tenemos en cuenta que sus valores se correlacionan estrechamente con la disfunción del adipocito y sus consecuencias sistémicas, podría ser una buena herramienta clínica en el cuidado de la obesidad. En ausencia de infección u otro proceso inflamatorio sistémico, la concentración de PCR puede interpretarse como biomarcador circulante de disfunción del adipocito, aunque todavía no está claro que pueda utilizarse con tal fin teniendo marcadores de adiposidad como el IMC, el PC, la concentración de TG o la de HDL, que se ha demostrado son más específicos. (*De Ferranti & Mozaffarian 2008*)

Se eleva en el SM y es un factor de riesgo independiente para DMT2 y ECV. (*De Ferranti & Mozaffarian 2008*) (*Pacheco-Romero 2010*) (*Cordero et al. 2005*)

El estudio IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) en 1008 individuos, de los cuales 1/3 tenían intolerancia a la glucosa, intentó demostrar la relación entre los marcadores inflamatorios y la sensibilidad a la insulina. (*Wagenknecht et al. 1995*)

En un estudio realizado a un total de 201 mujeres sanas, con peso normal, sobrepeso y obesidad, a las que además de las medidas antropométricas se les determinaron variables bioquímicas como el nivel de PCR, hay evidencia clara de la relación entre la acumulación de grasa abdominal, la RI (medida por HOMA) y los niveles de PCR. (*Barzilay 2005*)

Puede ser un factor de riesgo para aterosclerosis e infarto de miocardio. En estudios realizados en 27939 mujeres sanas el aumento de la PCR frente al del LDL fue mejor predictor de desarrollo de eventos cardiovasculares. En el estudio Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI), todos los regímenes hormonales causaron aumento mantenido de la PCR. En el WHI, el mayor aumento de la PCR ocurrió en los primeros 12 meses y se asoció con infarto de miocardio. (*Pacheco-Romero 2010*) En otros casos hay elevación de PCR al usar estrógenos por vía oral pero no ocurre si los usamos via transdérmica. (*Ho et al. 2006*) (*Fait et al. 2006*) La presencia de SM y valores elevados de PCR (>3 mg/l) es la asociación que confiere mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares. (*Cordero y cols. 2005*)

**La resistencia a la insulina** (RI), según el Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a Insulina de la Sociedad Española de Diabetes, significa la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer acciones biológicas en tejidos diana típicos, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. (*Alberti & Zimmet 1998*)

En nuestro caso la media del índice HOMA obtenida es de  $2,23 \pm 1,97$ , siendo menor en las mujeres con ciclos regulares,  $2,10 \pm 1,84$  y perimenopáusicas,  $2,14 \pm 1,25$  que en las menopáusicas  $2,43 \pm 2,54$ . Tabla XXXII

Hemos tenido unas medias para el índice HOMA mayor en aquellas que tienen menopausia e incluso en las que ya están con alteraciones menstruales cerca de la menopausia, lo que asocia la intervención de las hormonas en la aparición de RI en la mujer y que en nuestra muestra, aunque pequeña, hay un aumento de la media del HOMA al acercarse a la menopausia.

Al considerar RI cuando hay un índice HOMA  $\geq 3,8$  ó hiperglucemia  $\geq 100$  mg/dl ó si están recibiendo tratamiento para la DM, el resultado es de 36 de las 145 mujeres, lo que supone un 24,8%. De las 36 mujeres 17 (47,2%), casi la mitad, eran menopáusicas, 6 (16,7%) perimenopáusicas y 13 (36,1%) tenían ciclos regulares. Tabla XXXIV La significación estadística entre los grupos fue de  $p=0,087$ . Tabla XXXV

En la tabla XXXVI podemos ver el porcentaje de mujeres que presentan RI en cada grupo. De las 50 mujeres menopáusicas 17 (34%), más de un tercio del grupo, son RI, de las 43 perimenopáusicas 6 (13,95%) y de las 52 que tienen ciclos regulares solamente 13 (25%). Representado en el gráfico 9.

Aunque los resultados no fueron concluyentes, si aumentáramos la muestra de estudio probablemente podríamos establecer asociación entre la RI y el estadio reproductivo. La influencia de las características de las mujeres de la muestra va a determinar los resultados obtenidos, así como el tamaño de la muestra y el número de mujeres incluidas en cada grupo.

El vínculo entre menopausia y RI parece ser inicialmente indirecto pues procede de los efectos del aumento de peso, y más concretamente del aumento de grasa en la cintura, íntimamente asociado al aumento de la actividad de la LPL en la grasa subcutánea y epiploica, esta última aumentada en un 5-8% respecto a la de los hombres. Al incremento de la grasa visceral contribuyen factores hormonales como el descenso de estrógenos (inhiben la acción de la LPL) en esta etapa, el exceso de almacenamiento de TG en las células adiposas (debido a la falta de inhibición de la LPL que es la que hidroliza los TG circulantes y permite la captación de ácidos grasos por el adipocito), así como otros factores, entre los que podemos nombrar los medioambientales y socioeconómicos o la genética, entre otros. (*Alonso y cols. 2008*) (*Cano 2008*) (*Lobo 2009*) Estos hechos favorecen la existencia de RI en mujeres postmenopáusicas que no reciben reposición hormonal, habiéndose calculado que cada año tras la menopausia, aumenta en un 6% el deterioro de la tolerancia a la glucosa. (*Cano 2008*)

Podríamos diferenciar la influencia de los esteroides sexuales en la mujer no diabética y, en la diabética ya diagnosticada. En el embarazo, donde hay un aumento en las concentraciones de estrógenos y progesterona, se produce un aumento de la RI, aunque no se descarta la posible influencia de otras hormonas del embarazo como el lactógeno placentario (HPL, human placental lactogen). En mujeres en las que los niveles estrogénicos no son tan altos, por ejemplo en la menopausia, la RI es mayor, y si la función ovárica es normal (mujeres con ciclos regulares), la RI es mayor al compararla con la de los hombres. En un clásico estudio, el San Antonio Heart Study, se detectó que los niveles de un indicador

indirecto del nivel estrogénico, la globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG, sex-hormone binding globulin), se correlacionan negativamente con la concentración plasmática de insulina basal. (*Kanagas et al. 2003*) Aunque no hay nada claro en estos resultados, si tendría interés evaluar el efecto de la reposición hormonal sobre la sensibilidad a la insulina, ya que el tratamiento con estrógenos y/o progesterona de forma oral o transdérmica y, a dosis individualizada, pueden tener algunos efectos beneficiosos sobre alguno de los FRCV. (*Cano 2008*).

La utilización de terapia hormonal de sustitución es importante como factor determinante del bajo IMC, del porcentaje de grasa corporal y del ICC, ajustado al nivel de educación, modo de vida y dieta saludable. Su uso incrementa la masa muscular y los niveles de c-HDL, reduciendo al mismo tiempo la obesidad abdominal, la RI, los niveles de c-LDL, la PA, etc, lo que favorecería la prevención de los FRCV. Los efectos indeseables de su uso como, la insuficiencia hepática crónica, la trombosis vascular aguda, la enfermedad vascular neurooftálmica, la hipertrigliceridemia severa y la pancreatitis, la enfermedad tromboembólica, metrorragias, cáncer genital y no genital, deben ser considerados en el contexto riesgo/beneficio y de forma individualizada para cada mujer. (*Alonso y cols. 2008*). Su uso podría contribuir a una mejoría de los síntomas y de muchos de los componentes del SM, y con ello, contribuir a la reducción de la cardiopatía coronaria. Su actuación es principalmente sobre la RI y los niveles de glucosa. (*Tabares et al. 2012*)

Los resultados de nuestro estudio coinciden en que la medida del PC es más específica para determinar la obesidad central que la del IMC, tablas XXIII y XVI, respectivamente. Tenemos una media del PC de  $90,97 \pm 12,70$  de OC indicativo de obesidad abdominal, Tabla XX y un IMC medio de  $28,13 \pm 5,46$ , Tabla XII, indicativo de sobrepeso, y ambos parámetros, PC e IMC aumentan de forma directamente proporcional a medida que avanzamos en la situación reproductiva. El PC en las que tienen ciclos regulares es  $87,62 \pm 13,39$ , en las perimenopáusicas es  $89,00 \pm 10,82$  y en las menopáusicas es de  $95,87 \pm 12,15$  (Tabla XX), y el IMC en las que tienen ciclos regulares es de  $26,96 \pm 7,06$ , en las perimenopáusicas  $27,78 \pm 5,19$  y de hasta  $29,64 \pm 5,02$  en las menopáusicas (Tabla XII).

De las 36 mujeres que padecen RI (índice HOMA  $\geq 3,8$  ó hiperglucemia  $\geq 100$  mg/dl ó en tratamiento antidiabético) 33 tienen sobrepeso (IMC $\geq 25$ ), el 91,6% de todas las resistentes a la insulina, es decir, casi todas. Tabla XXXVII y XXXIX. Gráfico 10.

Hay significación estadística entre la RI y el sobrepeso en las mujeres de nuestro estudio con  $p < 0,001$ . Tabla XXXVIII

Del mismo modo las mujeres que con RI tienen obesidad para IMC $\geq 30$  son 24, un 66,67% de todas las RI, tabla XL y XLII con significación estadística entre RI y obesidad por IMC,  $p < 0,001$ . Tabla XLI. Gráfico 11.

La obesidad central también está presente cuando hay RI entre las mujeres de nuestra muestra llegando a ser casi del 100%, ya que de las 36 mujeres que tienen RI, son 35 las que tienen obesidad central, el 97% , con PC  $\geq 80$ . Tabla XLV y XLVII. Gráfico 12.

Entre RI y Obesidad central hay significación estadística en las mujeres que participaron en nuestro estudio con  $p < 0,001$ . Tabla XLVI

Podemos decir que casi la tercera parte de las mujeres de nuestro estudio tienen RI, un 24,8% y casi todas tienen obesidad, tanto si utilizamos el IMC para ver el grado de obesidad, como si la medimos con el PC, para establecer la existencia o no de obesidad central. En el primer caso 24 de las 36 mujeres RI tenían un IMC  $\geq 30$ , 12 (50% de las obesas con RI) son menopáusicas, 3 (12,5% de las obesas con RI) perimenopáusicas y 9 (37,5% de las obesas con RI) tienen ciclos regulares. Tabla XLIII

La significación estadística entre RI y obesidad por IMC intergrupos de  $p = 0,017$  para las menopáusicas,  $p = 0,312$  para las perimenopáusicas y  $p < 0,001$  en las que tienen ciclos regulares. Tabla XLIV Tanto en las mujeres menopáusicas como en las que tienen ciclos regulares hay significación estadística entre RI y la obesidad por IMC siguiendo la corrección de continuidad de Yates, lo que no ocurre con las perimenopáusicas y que podríamos atribuir al menor número de mujeres que forman este grupo.

Cuando medimos la obesidad central con el PC, las 17 mujeres menopáusicas

que tienen RI también tienen obesidad central, así como las 6 que están en la perimenopausia, y de las 13 que con ciclos regulares son RI, 12 tienen obesidad central y sólo 1 tiene un PC < de 80. Tabla XLVIII.

La significación estadística entre RI y Obesidad central para las menopáusicas es de  $p= 0,285$ , para las perimenopáusicas  $p= 0,334$  y para las que tienen ciclos regulares  $p= 0,039$ . Tabla XLIX. Aunque los resultados no son estadísticamente significativos el hecho de que casi todas las RI tengan obesidad central, si aumentáramos el tamaño de la muestra podríamos conseguirlo.

En relación a la mujer y la RI según la etapa reproductiva son pocos los estudios que hay en nuestro país, pero sí algunos más a nivel mundial. Algunos llegan a concluir que la menopausia puede ser un predictor de SM independientemente de la edad. Es además un proceso íntimamente relacionado con la RI y otros factores de riesgo cardiovascular.

La mayor actividad adrenérgica que presenta el tejido visceral estimula la lipólisis y la consecuente liberación de ácidos grasos, los cuales pueden dificultar la traducción de la señal de la insulina a nivel hepático y muscular, generando la RI. En cambio, el aumento de la grasa subcutánea no tiene dicho efecto, de aquí la diferencia que hay entre los obesos con y sin RI, y que está influida por la presencia o no de grasa visceral. También se ha demostrado que las mujeres postmenopáusicas con intolerancia a los hidratos de carbono tienen mayor actividad androgénica (niveles de testosterona más elevados) comparadas con las mujeres con tolerancia normal a la glucosa. (*Pavon y cols. 2006*)

Los mecanismos por los que la obesidad visceral y no la subcutánea conducen a RI parecen estar relacionados con un exceso de acumulación de lípidos en el hígado. Esto puede deberse a que un exceso de ácidos grasos procedentes del tejido adiposo visceral drenan a la vena porta. Este exceso de lípidos puede dar lugar a un deterioro en la señalización de la insulina mediante mecanismos autónomos de la célula, o a través de la inducción de la inflamación y la posterior producción de citoquinas inflamatorias por parte de los macrófagos, que causan un deterioro en la acción de la insulina. Si el exceso de grasa se acumula en el tejido adiposo subcutáneo, disminuye el riesgo de RI y de DMT2 al prevenir la acumulación de grasa en el tejido adiposo visceral, el hígado y el músculo

esquelético. Los mecanismos que determinan el tamaño y la expansibilidad de los depósitos de tejido adiposo subcutáneo, como es el control de la matriz extracelular y el de la expansión capilar, podrían ser dianas importantes para el tratamiento en el futuro. (Ogden *et al.* 2006) (Wang *et al.* 2002)

Algunos concluyen que la disposición de la masa grasa, y en particular la masa grasa central, también es responsable de un incremento en las adipocitoquinas circulantes, lo cual tiene implicaciones para la RI y la enfermedad cardiovascular. Los niveles de leptina se correlacionaron positivamente con los marcadores de RI y los de adiponectina de forma negativa y, fueron los niveles de esta última los que tuvieron un mayor interés dado su efecto protector contra la ECV. (Lobo 2009) (Argente *et al.* 2006) (Kahn & Flier 2000). Es la adipoquina con mayor influencia sobre la sensibilidad a la acción de la insulina puesto que, al igual que la leptina, estimula la oxidación de AG, reduciendo su concentración intracelular, evitando así que interfieran en la señalización de la insulina. También favorece el desplazamiento de los transportadores de glucosa (sobre todo GLUT- 4) a la superficie del miocito e interactúa con el receptor de insulina, favoreciendo la captación de glucosa. El resto de adipoquinas (TNF- $\alpha$ , leptina, IL-6, resistina, visfatina) contribuyen a generar RI. (Argente *et al.* 2006)

Otro hecho que nos hace pensar en la influencia de las hormonas en la aparición de la RI, es la prevalencia de esta en aquellas que padecen el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), cuya relación o asociación es directamente proporcional. El SOP se caracteriza por oligoanovulación o anovulación, hiperandrogenismo clínico y /o bioquímico, y ovario poliquístico. Además se asocia con aumento en el riesgo de presentar DMT2, y enfermedad cardiovascular. El SOP constituye un estado de RI que afecta al 50-70% de las mujeres que lo sufren. Las mujeres que lo padecen presentan además de RI otros rasgos del SM, como obesidad y dislipemia. Afecta al 5-10% de las mujeres. (Cano 2008) La RI parece, por un lado, intrínseca al SOP y por otro debido a la adiposidad central o andrógena, frecuentemente presente en estas mujeres. La obesidad es una de las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociada al mismo, presente hasta en el 50-80% de las mujeres que lo padecen. Así mismo estudios como el Estudio Nurses Health (NHS) II (Stampfer *et al.* 1991) demuestra como las mujeres con alteraciones menstruales tienen un riesgo



relativo de desarrollar DMT2 que aumenta con la presencia de obesidad. El 26,7% de las mujeres premenopáusicas diagnosticadas de DMT2 también lo son de SOP. (*Peppard et al. 2001*) Se entiende que su existencia tenga repercusiones a largo plazo que se extiendan más allá de la menopausia. (*Cano 2008*)

Podemos decir que el SOP es un factor significativo en la génesis de la RI. La asociación de RI e hiperandrogenismo parece tener un componente genético, como sugiere la observación de una elevada prevalencia de DMT2 en los familiares de mujeres con SOP. (*Ibáñez et al. 1999*)

No todas las formas de obesidad conducen a RI: la expansión del tejido adiposo es consecuencia de un aumento del número de adipocitos individuales (hiperplasia), y de un aumento del tamaño de los mismos (hipertrofia). En el ser humano hay gran variación individual en el tamaño y expansibilidad de los diferentes depósitos de tejido adiposo. Esta diferencia puede explicar la relación entre obesidad y RI. En un trabajo que utiliza la Tomografía computarizada para cuantificar el tamaño de los depósitos adiposos, teniendo un IMC normal, aclara cómo la distribución regional de la grasa subcutánea se asocia a un menor riesgo de RI. Cada desviación estándar (DE) de aumento de masa de tejido adiposo subcutáneo reduce la probabilidad de RI en un 48% frente al aumento del 80% de la misma cuando se trata de tejido adiposo visceral. (*McLaughlin et al. 2011*) Podría así explicarse la existencia de una obesidad “benigna “ y otra “maligna” que hace que no todos los individuos con aumento del IMC presenten RI, así como la incidencia elevada de RI y DM en poblaciones étnicas con IMC relativamente bajos asociados a un PC o a un ICC altos, que reflejan obesidad visceral. (*Nakagami et al. 2003*)

La hiperplasia de los adipocitos a nivel del tejido adiposo subcutáneo se correlaciona con la disminución del riesgo de anomalías en la glucosa y la insulina. Entre las propiedades de estos adipocitos está su capacidad para diferenciarse y servir de almacenamiento de lípidos, que pueden ser claves para determinar el riesgo de diabetes en la obesidad. Al comparar individuos sensibles a la insulina con los que presentan resistencia, puede comprobarse cómo hay mayor diferencia en la expresión génica del tejido adiposo subcutáneo que en la del tejido músculo esquelético. Esta mayor diferencia en el tejido adiposo puede

ser un factor clave para determinar el riesgo de enfermedad metabólica. Entre las diferencias se incluyen genes relacionados con el metabolismo de los lípidos y los ácidos grasos, la inflamación y la regulación del ciclo celular. (*Elbein et al. 2011*)

La expansibilidad del tejido adiposo por aumento del número de adipocitos frente a la hipertrofia de los mismos es crucial en la protección frente a la RI, gracias a su capacidad para acumular el exceso de energía, proteger de la hipertrofia adipocitaria y de la acumulación ectópica de lípidos. Aunque no se sabe cuáles son los mecanismos que determinan la expansibilidad del tejido adiposo, se cree que pueden intervenir por un lado, la capacidad de remodelar la matriz extracelular, y por otro la de aumentar la vascularización capilar para permitir el aporte de oxígeno y otros nutrientes. En el tejido adiposo de las personas obesas se observó hipoxia y una disminución del flujo sanguíneo. Esta falta de oxígeno puede llevar a un remodelado aberrante de la matriz extracelular que desemboque en fibrosis e inflamación. De esto se deduce que la expansión de las redes capilares puede ser esencial para prevenir la hipoxia, la fibrosis y la inflamación en el tejido adiposo en expansión. En individuos con obesidad mórbida se ha podido ver que existe correlación positiva entre la capacidad angiogénica del tejido subcutáneo y la sensibilidad a la insulina, deduciendo de ello que un crecimiento angiogénico del tejido subcutáneo insuficiente puede desempeñar un papel en la patogenia de la enfermedad metabólica. (*Gealekman et al. 2011*). La conclusión es que en la capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo intervienen muchos factores, entre los cuales están el número de progenitores de adipocitos y las características de los mismos, la angiogénesis, las interacciones de matriz-célula y de célula-célula. (*Han et al. 2011*) (*Hardy et al. 2012*)

En un estudio en el que participan 940 mujeres de edades comprendidas entre 20 y 76 años, donde utilizan la definición de la IDF para el SM, la prevalencia del SM es de 26,4%, con una incidencia en mujeres postmenopáusicas del 53,5% frente al 18,3% en premenopáusicas, aunque no hay distinción con la situación reproductiva. (*Eshtiaghi et al. 2009*) En un trabajo que agrupa datos de 11 estudios realizados en España y que incluye 24.670 personas (incluidos hombres y mujeres) de 10 comunidades autónomas con edades de entre 35 y 74 años la

prevalencia del SM en la mujer, clasificadas por décadas consecutivas desde los 35 a los 74 años, respectivamente, es de 10,9- 24,9- 42,1 y 52,5. Podemos ver cómo a medida que se envejece va aumentando esta prevalencia lo que nos lleva a pensar en la intervención de los estrógenos y la protección que éstos ejercen en la mujer antes de la menopausia, y que desaparece después de la misma. Este hecho, junto con los cambios lipídicos que ocurren en esta etapa, lleva al aumento de la incidencia de la enfermedad cardiovascular (ECV) en la mujer. (*Fernández et al. 2012*)

Otro estudio que se realiza en mujeres ecuatorianas en el que utilizan los criterios de la ATP III para definir el SM, y donde participan 25 mujeres postmenopáusicas mayores de 40 años y con media de edad de 55,9 años, la prevalencia del SM es de 41,5%. Más del 40% de las mujeres tienen HTA y DM. Las conclusiones son que en esta población Ecuatoriana postmenopáusica hay una elevada prevalencia de SM y sus factores determinantes están relacionados con la edad, tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia y el estilo de vida, como el sedentarismo y la alimentación, entre otros. La conclusión es que el deterioro de la calidad de vida en esta población ecuatoriana se encuentra asociado a la edad y a otros factores como la obesidad, la HTA y la hiperglucemia. (*Hidalgo et cols. 2006*)

En cuanto a las variables e índices antropométricos utilizadas para medir la adiposidad, las que más predicen la resistencia a la insulina (RI) en mujeres postmenopáusicas con exceso de peso (sobrepeso y obesidad), avalado por múltiples estudios, son el IMC y la medida del PC. (*Molist Brunet y cols. 2006*) (*Kosková et al. 2007*) (*Polotsky & Polotsky 2010*) (*Barrios & Carias 2013*)

Aunque la medida del IMC puede ser sensible para evaluar la obesidad, no permite diferenciar entre masa grasa y masa libre de grasa, pero sí es buen predictor de la RI en mujeres postmenopáusicas en este estudio, (*Barrios & Carias 2013*) similar al de (*Gómez-García y cols. 2010*) (*Abbasi et al. 2012*) (*Molist-Brunet y cols. 2006*) en adultos de uno y otro sexo.

Concretamente las mujeres posmenopáusicas con exceso de peso atendidas en la consulta de Evaluación Nutricional de la Mujer Menopáusica en el INVESNUT-UC, presentan en su mayoría, distribución central de la grasa corporal y

resistencia a la insulina, y consideran el IMC y el PC las medidas antropométricas con más alta capacidad predictiva para RI. (*Barrios & Carias 2013*) (*Molist-Brunet y cols. 2006*)

En la presente investigación (*Barrios & Carias 2013*), el punto de corte para el IMC en mujeres postmenopáusicas es de 25,43 kg/m<sup>2</sup>, lo cual permite identificar el 97% de los casos con RI. Este resultado coincide con el rango indicativo de sobrepeso, según lo establecido por la OMS. (OMS, 2011) (*Barrios & Carias 2013*) Por otra parte, *Molist-Brunet y cols. 2006* muestran de manera similar, utilizando las curvas ROC, una buena capacidad predictiva del IMC para RI en mujeres, pero con un punto de corte superior (> 34 kg/m<sup>2</sup>) al que se obtiene en esta investigación. (*Barrios & Carias 2013*)

También se propone la medida del PC para identificar personas con riesgo de enfermedades crónicas derivadas del proceso aterosclerótico, y en conjunto identificar personas con SM. (*Genique y cols. 2010*) Un estudio realizado en mujeres norteamericanas (*Nurses' Health Study*), demuestra que el riesgo de desarrollar DMT2, se incrementa de manera lineal con el incremento del PC. (*Carey et al. 1997*)

El grado de obesidad central o androide, medido con el PC se correlaciona mejor con el riesgo de DMT2 que el propio IMC. (*Pavon y cols. 2006*)

Otros en cambio no incluyen el PC y si consideran como buenos predictores de RI al IMC, el pliegue bicipital y la CB. (*Gómez et al. 2010*) Según nuestros datos es mejor el PC porque hay significación estadística entre los diferentes grupos de mujeres según la situación reproductiva ( $p= 0,007$ ), Tabla XX, mientras que con el IMC no la hay ( $p= 0,096$ ). Tabla XVII. La utilizamos como medida de obesidad abdominal o central (OC) al aplicar los criterios de la IDF que la consideran medida imprescindible para el diagnóstico de SM y marcador de RI.

En estudios similares se estudiaron 58 mujeres de entre 48 y 67 años, todas ellas postmenopáusicas. La media del IMC fue 28,3 Kg/m<sup>2</sup> y 0,87 la del ICC. El IMC muestra correlación significativa con la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), glucemia, HDL, TG, ácido úrico, LN de insulina (Ln INS), Ln de RI y Ln TG/HDL; el ICC se correlaciona significativamente con PAS, HDL,

Ln INS, Ln RI y Ln TG/HDL. El SM se presenta en 21,7% de las mujeres que tienen IMC mayor ó igual a 28,3 Kg/m<sup>2</sup> e ICC mayor ó igual de 0,87 (tienen presentes dos de los criterios de SM), pero en mujeres con IMC menor de 28,3 e ICC menor de 0,87 sólo hay un 10% con SM. (*Coniglio et cols. 2001*)

En otros trabajos, el PC promedio está cercano al límite de riesgo, este valor se presenta menor al reportado por Martínez-Carpio y cols.2003, y Lofgren y cols. 2004. En el 35% de las evaluadas se observa un PC por encima del valor de referencia, indicativo de un aumento de grasa intrabdominal, que pudiera sugerir RI y las alteraciones propias de ella como, la dislipidemia e hipertensión, lo que se traduce en otros factores de riesgo para enfermedades cardiometabólicas. (*Barrios y cols. 2010*)

En relación al punto de corte del PC es de 84 cm (*Barrios & Carias 2013*), predictivo para RI. Valor superior al establecido por la Federación Internacional de Diabetes (FID) para definir obesidad abdominal en mujeres latinas ( $\geq 80$ cm), (*Alberti et al. 2005*) y al valor porcentual reportado en un estudio realizado en mujeres venezolanas, (*Pérez et al. 2011*) sin embargo, es inferior al recomendado para definir obesidad abdominal por el ATP III, (*NCEP- ATPIII, 2002*) y por un estudio en adultas latinas que incluye mujeres venezolanas. (*Aschner et al. 2011*) Igualmente está por debajo del valor reportado para predecir RI en mujeres adultas españolas (*Molist-Brunet y cols. 2006*) y en mujeres africanas. (*Sumner et al. 2008*) Cabe señalar, que a pesar de que la asociación positiva entre la obesidad abdominal y la RI está bien establecida, (*Zadeh-Vakili et al. 2011*) son escasos los estudios reportados que muestran la capacidad predictiva del PC para la RI en mujeres posmenopáusicas. En nuestra muestra los resultados no han sido significativos para poder establecer una asociación claramente positiva entre la RI y la situación reproductiva,  $p= 0,087$ , tabla XXXV y gráfico 9, puede que influido por el tamaño de la muestra y por las características de las mujeres participantes

En este sentido, es posible que la diferencia encontrada entre el valor del PC para predecir RI obtenido en la presente investigación (*Barrio & Caria 2013*), y el reportado en los estudios mencionados anteriormente, puede estar relacionada con la edad de las participantes (todas mayores de 45 años, con una edad

promedio de 55 años). Como ha sido señalado, hay una disminución en la sensibilidad a la insulina relacionada con la edad, que no solo está asociada al aumento en la grasa abdominal, sino también al incremento en la producción de citoquinas pro-inflamatorias que pueden interferir con la acción de la insulina. Estas últimas se derivan tanto de la acumulación de la grasa visceral asociada al envejecimiento, como de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias por las células senescentes. (*Sepe et al. 2011*) Adicionalmente, se ha reportado que el envejecimiento se relaciona con un incremento en la disfunción mitocondrial en varios tejidos, lo que pudiera incidir en la señalización de la insulina. (*Dirks et al. 2006*) También en otro trabajo del grupo EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) (*Ferranini et cols. 1996*), llegan a la conclusión de que la acción de la insulina tras la administración oral o intravenosa de glucosa está significativamente reducida en el grupo de mayor edad. Demostrados resultados similares en otros trabajos. (*Basu et al. 2003*). La explicación estaría en la pérdida de actividad de la mitocondria que produce una menor capacidad de oxidación de las grasas y con ello un aumento de lípidos intracelulares, causante de RI. (*Zafon 2007*)

Un estudio que considera el PC como buen indicador de RI (*Brotons y cols. 2008*), pero el punto de corte óptimo en la población española a partir del cual se puede predecir la RI en la mujer es de 91 cm, ligeramente superior al recomendado por las guías actuales (80 cm ó inferior según IDF). Aunque en dicho estudio hay ciertas limitaciones, ya que los pacientes incluidos y atendidos en consultas provenían de diferentes ámbitos asistenciales. Además, aunque se excluyen los diabéticos, un porcentaje elevado son hipertensos u obesos, que pueden estar en tratamiento con antihipertensivos o fármacos para la obesidad, pudiendo limitar los resultados.

Otros en los que participan ambos sexos, en el que mujeres con un PC de 80 cm ó superior preveen la RI (con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 36%) y un riesgo coronario alto (con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 34%). (*Martinez y cols. 2007*)

Por otra parte, se encuentran valores estadísticamente mayores en las variables: IMC, CB, PC e ICC para las mujeres resistentes a la insulina, en relación a las no

resistentes a la insulina. En cambio en este trabajo, el ICC muestra una baja capacidad predictiva de RI, a pesar de la correlación positiva y significativa encontrada entre este parámetro antropométrico y el índice HOMA. (*Barrios & Carias 2013*) El aumento del perímetro de la cadera (PCad) no puede ser un factor predictor del incremento de la grasa abdominal, que conlleva el aumento del PC y de la RI consecuente. (*Barrios & Carias 2013*) (*Molist-Brunet et al. 2006*).

Mientras el PC es un indicador del tejido adiposo en la cintura y el área abdominal, el PCad lo es del que está sobre los glúteos y la cadera. Reflejan diferentes aspectos de la composición corporal y poseen efectos independientes y opuestos en la determinación del riesgo de ECV y sus factores de riesgo. La explicación a esto es: Cinturas estrechas y caderas anchas están asociadas a la protección contra ECV debido a que la cadera estrecha refleja una cantidad reducida de masa muscular, que va a contribuir a la menor actividad de la insulina en la musculatura esquelética y menor concentración y actividad de la LPL en los músculos con concomitante reducción en la captación y utilización de los AG por las células musculares. Por el contrario cadera ancha presenta una mayor concentración de la LPL debido a la mayor cantidad de tejido muscular. Además hay menor turnover de AG en el tejido adiposo glúteo femoral en relación al tejido adiposo visceral, lo que favorece la sensibilidad a la insulina. Los efectos independientes de cada uno de los perímetros pueden ser confundidos en la relación del ICC, por lo que su interpretación es más compleja.

El ICC es parcialmente independiente de la adiposidad total. El ICC en los adultos establece el índice de distribución de adiposidad relativa, que cuanto más alto sea el cociente mayor será la proporción de adiposidad abdominal. Pero individuos magros y obesos pueden presentar el mismo ICC, aunque haya una variación interindividual sustancial entre la masa grasa total y el tejido adiposo abdominal visceral y subcutáneo. Además si ambos perímetros aumentan o disminuyen a la vez, el ICC se mantiene inalterado, aunque haya una variación interindividual sustancial en la masa grasa total y en las áreas de tejido adiposo abdominal visceral y subcutáneo.

Por ello no es útil como indicador de acúmulo de grasa visceral, ni para evaluar cambios en la cantidad de grasa visceral durante la pérdida o incremento de peso. (Vasques et al. 2010)

Otros concluyen en que tanto el IMC como el PC son buenos predictores de la RI comparados con el ICC y los pliegues cutáneos, que no aportan información. Para las mujeres de la muestra el PC > de 102 cm fue el punto de corte con mayor valor pronóstico sobre RI ( $\text{HOMA} \geq 3,8$ ) con una sensibilidad del 64% y especificidad del 89% y, un  $\text{IMC} > 34$  (sensibilidad del 91% y especificidad del 89%). (Molist-Brunet y cols. 2006) En cambio hay otros que aunque concluyen que IMC y PC son buenos predictores de RI el valor de índice HOMA de referencia para el diagnóstico de RI fue mucho más bajo 2,5. (Barrios & Carias 2013)

Investigadores han reportado al ICC como el mejor predictor de diabetes, (Sayeed et al. 2003) pero estudios más recientes contradicen tal aseveración. (Molist-Brunet y cols. 2006)

En las mujeres de Talavera la media del PC se sitúa en 90,87 cm (Tabla XX) y existe significación estadística con el IMC ( $p < 0,01$ ), (Tabla de correlaciones LVIII), lo que corrobora lo establecido por la IDF, que recomienda no medir el PC si el IMC es mayor a 30, además de considerar a ambos buenos predictores clínicos de la RI. (Martinez Candela y cols. 2007)

Otros estudios llevados a cabo en Valencia relacionan la obesidad abdominal con la RI en hombres y mujeres, con una prevalencia de RI de 39,6%. Utilizan el PC para la mujer según el grupo ATP III,  $\geq 88$  cm y obtienen una prevalencia en la RI del 31,7% cuando tenían un PC normal aumentando hasta el 54,6% si estaba por encima de 102 con  $p < 0,001$ . (Ascaso y cols. 2003)

Un último trabajo sobre la diabetes en Castilla La Mancha en el que participaron sujetos de uno y otro sexo, y en el que se siguieron los criterios de la IDF, la media del PC fue de 96,4 cm (IC 95% 95,6 - 97,2), correspondiendo el mayor PC con los que tenían alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. También hay asociación entre el IMC y la mayor incidencia de DMT2. (Giralt y cols. 2011)



Otro trabajo en el que hay aumento del IMC, PC, ICC y PAS y PAD en la mujer con SM, así como de glucemia en ayunas y de TG y, disminución del c-HDL, el valor de índice HOMA a partir de la curva RC fue de 3,1. (*Múscolo et Cols. 2004*)

Resultados similares en otros estudios como (*Pinheiro y cols. 2007*), en el que la RI se establece con valores iguales o superiores al punto de corte 3,9 para HOMA-IR en ayuno (p 90), y a otros como el realizado por *Ascaso y cols. (2001)* en una población no diabética. (*Ascaso y cols. 2001*) (*Ascaso y cols. 2003*)

En estos últimos el punto de corte se encuentra por encima de los valores mencionados en otros estudios (*Coniglio y cols. 2001*) dónde se sugiere que el valor de corte (percentil 75) para el índice HOMA en una población adulta del sur argentino es de 3,1.

En Segovia la RI se estima en una prevalencia de 21,8% para  $\text{HOMA} \geq 3,72$  con aumento a medida que aumenta la edad. (*Martinez y cols. 2005*).

En un estudio realizado con sujetos del Centro de salud de Zaragoza utilizando los mismos criterios que nosotros, la media del PC es de 92,1(DE 11), ligeramente superior al de nuestra media 90,97(12,70), cuando hay RI medida con  $\text{HOMA} \geq 3,8$ , igual al nuestro. (*Merino y cols. 2007*)

En pacientes japoneses con DMT2 no obesos en tratamiento, se utiliza como punto de corte un valor de índice HOMA de 2,5. (*Taniguchi et al. 2001*)

Brotons et al. 2008, proponen que el PC es un buen marcador de RI. El valor de HOMA para RI es de 3,5, pero aún así la prevalencia es inferior al de otros estudios que tienen un punto de corte mayor, con un valor medio de 3,64.

Martinez Candela et al. 2007, en el estudio realizado en Murcia observan una prevalencia de RI del 27,7% utilizando un valor de HOMA superior a 3,8, como el utilizado en nuestro estudio.

En otros países europeos como Alemania, Bosy-Wesphal et al 2006, en una muestra poblacional de 335 adultos alemanes observan una prevalencia de RI del 43%, utilizando un HOMA superior a 2,61 y ligeramente superior en mujeres que en hombres, para los que el PC también es buen predictor de RI. (*Bosy-Wesphal et al. 2006*)

En la población mexicana consideran un índice HOMA  $\geq 2,5$  diagnóstico de RI y fue estadísticamente significativo para los tres grupos en que dividieron a sus mujeres, todas ellas postmenopáusicas, pero en las que en el grupo 1, que a pesar de tener obesidad y postmenopausia no presentan RI (sin dislipemia) y que sí la presentan las de los otros dos grupos (que tienen dislipemia con y sin aterogénesis). (Maldonado et al. 2010)

Alvarez y cols. 2003 observan que en las mujeres que cumplen con los criterios de SM tienen un mayor índice HOMA y también elevación de los niveles de FSH.

En adolescentes y niños la RI es más prevalente si hay obesidad. (Shalitin et al. 2005)

La menopausia se asocia a un incremento en la **Presión Arterial** en la que los mecanismos implicados parecen ser complejos y multifactoriales. El descenso de estrógenos y el desbalance con respecto a los andrógenos, además de otros sistemas como el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, la Resistencia a la Insulina, la actividad del Sistema Nervioso Simpático o la activación del estrés oxidativo, están jugando un importante papel. (González 2005) (Pacheco-Romero 2010)

La Tensión Arterial Sistólica (TAS) media en nuestro trabajo es de  $119,2 \pm 15,2$  y la Tensión Arterial Diastólica (TAD) media es de  $71,3 \pm 9,1$ . Estratificado por grupos en las menopáusicas la media de TAS y TAD es de  $126,4 \pm 14,5$  /  $74,2 \pm 9,7$ , en las perimenopáusicas es de  $115,6 \pm 14,0$  /  $70,6 \pm 8,6$  y en las que tienen ciclos regulares  $115,2 \pm 14,7$  /  $69,2 \pm 8,3$ , tabla V, con una significación estadística entre la TAS y los diferentes estadios reproductivos utilizando el test de Bonferroni para comparaciones múltiples, y para la PAD sólo para menopáusicas y con ciclos regulares, utilizando el mismo test. Tabla VI. De ello se deduce la influencia de la menopausia en el aumento de las cifras tensionales y la influencia de las hormonas.

Las mujeres que presentan HTA, para valores de TAS  $\geq 130$  y /ó TAD  $\geq 85$ , en nuestro trabajo son un total de 50 (34,5%), frente a 95 (65,5%), de las cuales con menopausia hay 31(62,0%), con perimenopausia 12 (27,9%) y con ciclos

regulares sólo 7(13,5%). Tabla L y gráfico 13. Como podemos ver la asociación es directamente proporcional con la situación reproductiva, Tabla LI, con una significación estadística de  $p<0,001$ .

La TAS es mayor en las mujeres con una FSH elevada (en nuestro estudio se tomó como punto de corte el valor de 28,5 mUI/ml) con significación estadística  $p<0,01$ , tabla LVIII, sin embargo no podemos determinar si estas diferencias se deben al aumento hormonal de FSH o, a otros factores como la edad. (NCHS, 1999-2002. [www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/obese/obse99.htm](http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/obese/obse99.htm))

El estudio Framingham establece que, en la tercera década de la vida, la diferencia de morbilidad cardiovascular entre varones y mujeres es de 7/1, pero decrece progresivamente hasta igualarse en la séptima década; así mismo, los datos sugieren que el incremento de la morbimortalidad cardiovascular coincide con la instauración de la menopausia, lo que apoya el posible papel protector de los estrógenos sobre la enfermedad cardiovascular. Demuestra que el comienzo de la enfermedad coronaria se retrasa aproximadamente 10 años en la mujer con respecto a los hombres de la misma edad, pero en la menopausia se igualan, siendo la obesidad un factor de riesgo determinante. (Pavon y cols. 2006). El hecho de que la mujer antes de la menopausia presente menor riesgo aterogénico que los hombres se debe a la protección natural de las hormonas estrogénicas, que son las encargadas en gran medida, de la diferente distribución de la grasa. (Muscolo y cols. 2004) (Cabero 2001) Numerosos estudios han comunicado hallar más del doble de HTA en la postmenopausia en comparación con la premenopausia, con un incremento de 5 mmHg por década a partir de la perimenopausia, y atribuyen estos cambios a la disminución de la secreción estrogénica, entre otros factores. (Calhoun 2003) (Helmut 2003)

En muchos estudios se evidencia la acción positiva del estradiol sobre la aparición de la enfermedad cardiovascular, específicamente sobre la inhibición de la aterosclerosis y el control del funcionamiento de la pared vascular. En estudios, tanto in vitro como in vivo, demuestran que los estrógenos inhiben cada uno de los pasos que conducen a la formación de la placa de ateroma. A ello se debe la investigación de la acción de los estrógenos sobre la función endotelial, el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, la hemostasia y la presión arterial.

El tono vascular está en parte regulado por los estrógenos, y su déficit es el responsable de la inestabilidad vasomotora periférica, a su vez responsable de los sofocos, la sequedad vaginal y las alteraciones pélvicas y urinarias, dependientes del sistema vascular genitourinario, la angina y otras ECV, las migrañas y los accidentes cerebro vasculares (ACV), por afectación de la vasculatura cerebral.

Las evidencias más directas del control estrogénico sobre el flujo vascular derivan de los resultados observados al aplicar el test de acetilcolina. Se basa en la acción vasodilatadora de la acetilcolina sobre los vasos, pero si el vaso está ateromatoso la acción que produce es la contraria, es decir vasoconstricción del vaso afectado. El estradiol inhibe esta respuesta paradójica y restaura la reacción normal del vaso lesionado.

Otro efecto de los estrógenos sobre el tono vascular, es el que se deduce del mayor rendimiento de la prueba de esfuerzo al administrar una dosis de E2, aunque no todos los autores coinciden con esta acción de los estrógenos. Así, Sbarouni et al (1997) no objetiva ningún beneficio en la prueba de esfuerzo en pacientes con angina estable, ni Lee et al (1997), lo hace en mujeres sanas. (Cabero 2001)

Otros estudios relacionan el incremento de las cifras tensionales con el aumento de las resistencias vasculares periféricas en las que a su vez intervendría el déficit estrogénico. (Maldonado et al. 2010) Otros proponen que la disfunción endotelial y la HTA consecuente son los agentes protagonistas en la génesis de la RI. (Martin y cols. 2005)

También se describe la presencia de receptores estrogénicos en células humanas endoteliales y musculares de la aorta, las coronarias, la carótida y el corazón. Estos mediarían las denominadas acciones genómicas de los estrógenos: inhibición de la proliferación de células de músculo liso y aumento de la síntesis de óxido nítrico (ON) y óxido nítrico sintetasa. Por otro lado, en estudios realizados in Vitro se demuestra que existen respuestas vasculares a los estrógenos que no dependen de la síntesis proteica, sino que el estrógeno también puede actuar de forma directa, por ejemplo, a través de la hiperpolarización de membranas actuando sobre los canales de potasio,

dificultando la contracción de la célula de músculo liso. También se ha dicho que el estrógeno tiene una acción antioxidativa estabilizante sobre el ON e inhibe su catabolismo, factor más importante que la propia acción positiva que ejerce sobre la síntesis de la ON sintetasa. (Cabero 2001) (Aranda y cols. 2003)

Los efectos de los estrógenos sobre la PA no están claros y mientras hay estudios como el PEPI que no puede demostrar que su influencia sea relevante, otros realizados en mujeres hipertensas demuestran un discreto descenso en los valores de la PA y una inversión de las pacientes non-depeers, en las que se consigue normalizar el ritmo circadiano. Por otro lado gestágenos como la medroxiprogesterona, parecen activar el sistema renina-angiotensina, efecto no producido por la progesterona natural. (Cabero 2001)

El uso de THS también favorece el descenso en las cifras de PA, lo que puede estar relacionado con la influencia estrogénica en las cifras de la misma. (Cabero 2001).

La actividad del sistema nervioso simpático, que también aumenta con la edad, es un factor de riesgo para la obesidad. La edad también favorece la mayor activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, acompañado de disfunción endotelial, incremento de la endotelina y del estrés oxidativo, y de otros factores de la enfermedad cardiovascular y de la HTA, como son la dislipemia, la obesidad, la intolerancia a la glucosa y la DMT2. La RI y la hiperinsulinemia unen estos trastornos a una disfunción autonómica. (Pavon y cols. 2006) (Pacheco-Romero 2010) (González 2005)

Parece que tras la menopausia los aumentos tensionales guardan relación con el IMC antes que con la influencia ovárica. Varios estudios demuestran que a medida que aumenta el IMC aumenta el riesgo de DMT2. En el estudio NHS se multiplica por 5 el riesgo de DMT2 cuando el IMC es de 24-24,9 Kg/m<sup>2</sup> y por 40 en las que es igual o superior a 31, en ambos casos comparadas con aquellas mujeres que tienen un IMC inferior a 22 Kg/m<sup>2</sup>. ([www.unizar.es/gine/402men.htm](http://www.unizar.es/gine/402men.htm) 2001) En otro estudio que se realiza en Finlandia durante 5 años, en el que participan 9485 mujeres sin HTA, se vuelven hipertensas 908. El peso y la ganancia de peso aumentan el riesgo en 5%/Kg (P<0,001). El incremento del peso de 4 a 6 Kg incrementa el riesgo de HTA 1,25 veces, y la ganancia de más de 7

Kg, 1,65 veces. La conclusión es que el inicio de la HTA en la peri y postmenopausia temprana se relaciona con el aumento de peso, a pesar de que se controle el mismo, con la actividad física y con el uso de TH. (*Juntunen et al. 2003*) (*Pacheco-Romero 2010*). Comprobado en estudios como el DRECA, en el que un aumento del IMC de menos de 28 a igual a 28, en mujeres menopáusicas, supone un aumento en la prevalencia de HTA de 26,3% a 59,0%, más del doble. (*Aranda y cols. 2003*)

En cambio otro trabajo que estudia mujeres postmenopáusicas con o sin HTA, descubre como sólo aquellas mujeres que comienzan con la HTA después de la menopausia presentan el ritmo circadiano de secreción de cortisol alterado en un 27,7% de casos. Esto implica que el cambio que sobreviene con la edad y en ambos sexos, en la distribución del peso corporal y en la sensibilidad de los receptores de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) del hipotálamo, es independiente de la hipoestrogenemia postmenopáusica. La RI señalada como factor relevante en la génesis de HTA requiere la acción de los glucocorticoides y, probablemente el hipercortisolismo sea el primer estadio de la serie de modificaciones metabólicas y de los cambios corporales que culminan en HTA postmenopáusica. (*Bompadre 2007*)

El incremento de alguno de los factores de riesgo cardiovascular durante la posmenopausia tiene efecto aditivo con el descenso de estrógenos. (*Cabero 2001*)

Muscolo JM., y cols. en su trabajo demuestran que las mujeres con SM presentan valores significativamente aumentados de IMC, PC, ICC y presión arterial, tanto sistólica como diastólica, en comparación con las mujeres sin SM. (*Muscolo et al. 2004*)

Los individuos diabéticos con SM y obesidad central tienen un espesor de la íntima-media carotídea mayor que los individuos diabéticos con SM sin aumento del PC, relacionándose a su vez con el aumento de la PA a medida que aumentaba éste. (*Genique y cols. 2010*) Otros demuestran que el incremento del PC es un factor independiente para el desarrollo de HTA. (*Landsberg 1992*)

En un estudio realizado en el Área Sanitaria de Talavera de la Reina durante los años 1994-1996, incluyendo mujeres y hombres, de 25 años y más años, se ve que la PA media aumenta con la edad en ambos sexos, siendo significativamente mayor en los varones ( $p < 0,001$ ) hasta los 45-54 años, aproximándose en ambos sexos alrededor de los 50-60 años, para ser superior en las mujeres más allá de los 60 años, aunque no de forma significativa. La prevalencia de HTA, considerando cifras iguales o superiores a 140/90 mmHg, es superior en varones hasta los 45-54 años, momento en el que las prevalencias por sexo se igualan para aumentar en la mujer a partir de los 65 años. Como podemos ver en este trabajo se cumple lo establecido por Framingham. (*Segura & Rius 1999*)

Resultados algo superiores a los obtenidos en nuestra muestra se obtienen años antes en un estudio realizado en la comunidad de Castilla-La Mancha, concretamente en una población rural del Área de Talavera de la Reina, en mujeres de entre 35 y 64 años, cuya media de la PAS/PAD y sus respectivas DS es de 135,0 (20,0) / 79,2 (11,6), considerando diagnóstico de HTA ( $\geq 140$  y/o 90), y la prevalencia de la misma resulta de 42%, algo inferior a la obtenida en nuestro estudio, debido quizás a las características de la población. Además no hace referencia a la situación reproductiva de las mujeres de la muestra. (*Segura & Rius 1999*)

Similares a los obtenidos en el estudio VIVA, donde la media de la PAS y PAD respectivamente, en mujeres de entre 30 y 65 años, es de 126 ( $\pm 1$ ) / 78,5 ( $\pm 0,6$ ). (*Gabriel y cols. 2009*)

Similar a los trabajos realizados en Valencia y Barcelona. (*Ascaso y cols. 2001*) (*Brotons y cols. 2008*)

Más parecidos son los resultados obtenidos en un estudio sobre el SM y la mortalidad por cardiopatía isquémica realizado en España, y donde la media de la PAS y PAD en mujeres de entre 25 y 64 años, es de  $113,52 \pm 14,54$  y  $69,93 \pm 9,58$ , respectivamente. (*León y cols. 2009*)

Resultados similares hay en un estudio en el que a mayor edad de las mujeres estudiadas aumenta el riesgo de HTA, que es aún mayor si coincide con dislipemia. (*Maldonado et al. 2010*)

La prevalencia de HTA  $\geq 140/90$  a nivel mundial según los datos de la OMS en 2008, recogidos por el Observatorio de la salud mundial. Ginebra. OMS 2011, en mujeres mayores de 25 años en los diferentes continentes es de 35,5% en Africa, 19,7% en América, 24,2% en Asia Sudoriental y 25,6% en Europa. Dentro de Europa menor en Suiza y Dinamarca, sólo de 14,9 y 15,6%, respectivamente, frente al 18,6% en España y 20,7% en Alemania. (OMS, 2011).

El patrón de **dislipemia** en mujeres menopáusicas obesas es el típico de la obesidad androide, donde lo más característico es la elevación de los TG y la disminución del c-HDL. Los niveles de LDL pueden mantenerse normales o encontrarse elevados con el consiguiente aumento del cociente LDL/ HDL. También podemos encontrar partículas de LDL pequeñas y densas, con mayor potencial aterogénico. (Pavon y cols. 2006) (Rojas et al. 2014)

En las mujeres de nuestro estudio la media de la concentración de HDL en sangre es de 62,76 mg/dl y una DS de  $\pm 12,74$ , y el valor más alto es para las mujeres que tienen ciclos regulares,  $64,50 \pm 12,04$ , frente a las perimenopáusicas  $60,44 \pm 13,28$  y las que tienen menopausia  $62,94 \pm 12,92$ . Tabla LII y gráfico 14. No hay significación estadística para el HDL, intergrupos, al obtener un valor de  $p=0,303$ . Tabla LIII.

En cambio la concentración de LDL tiene un valor medio de 121,4 mg/dl y una DS de  $\pm 37,56$ , y el valor medio es mayor en mujeres con menopausia y perimenopausia,  $128,12 \pm 38,45$  y  $124,69 \pm 43,26$  respectivamente, que en aquellas que tienen ciclos regulares  $112,21 \pm 29,72$ . Tabla LII y gráfico 15. Aunque no hay significación estadística,  $p=0,08$ , tabla LIV, si hay tendencia a la significación, por lo que si aumentáramos el tamaño de la muestra la alcanzaríamos.

De igual forma la concentración media de TG es de 98,40 mg/dl con DS de  $\pm 61,97$ . Valor medio mayor en mujeres con menopausia  $105,04 \pm 48,35$ , respecto a las que tienen ciclos regulares  $72,31 \pm 32,89$ , ó están en la perimenopausia  $122,23 \pm 87,46$ , tabla LII y gráfico 16, con significación estadística de  $p<0,001$ . Tabla LV.



En nuestro trabajo encontramos significación estadística bilateral ( $p < 0,01$ ) entre los niveles de HDL y la RI, así como entre los niveles de TG y RI. También la hay del HDL con el PC y el IMC, del LDL con la FSH y de los TG con PC, TAS, TAD e IMC. Así mismo hay significación, de  $p < 0,05$ , entre HDL y PCad, TAS y TAD, del LDL con estado reproductivo y TAD, y de los TG con el PCad. Tabla LVIII.

Varios estudios demuestran que el tejido adiposo visceral está asociado con RI en mujeres obesas no diabéticas y diabéticas, con y sin aterogénesis [hipertrigliceridemia+ bajas concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) + acúmulo de partículas de colesterol en lipoproteínas de baja densidad (c-LDL)] en la premenopausia. Estos estudios utilizan el IMC y la medida de la circunferencia abdominal (PC) para medir el grado de obesidad, y la bioimpedancia eléctrica para cuantificar la grasa corporal, y llegan a la conclusión que dichas medidas no guardan relación con el perfil metabólico entre los grupos estudiados de mujeres, siendo incluso mayor en las normolipidémicas. Sin embargo el grupo de mujeres con dislipemia no aterogénica y el de normolipidémicas tienen menores cifras de TAS y menor índice HOMA-IR, en contraste con las que tienen dislipemia aterogénica en los que ambas cifras están elevadas. De esta forma se demuestra que el grupo con perfil lipídico aterogénico tiene mayores concentraciones séricas de glucosa e insulina basal y, consecuentemente mayor índice HOMA-IR. (*Maldonado et al. 2009*)

No hay diferencias significativas en relación al CT y al c-LDL, pero los niveles de TG y de C no-HDL, y los índices de CT/c-HDL y de TG/c-HDL si son significativamente más altos y, la concentración del c-HDL más baja en las mujeres con SM que sin él. El valor de índice HOMA es de 3,1. (*Muscolo et al. 2004*)

En cambio otros estudios, al asociar edad, peso, IMC, PC, PCad, ICC y porcentaje de grasa corporal en las mujeres postmenopáusicas, elegidas de forma aleatoria, de edades comprendidas entre 50-64 años y divididas en tres grupos según el nivel de lípidos: normolipidémicas, con dislipemia no aterogénica o con dislipemia aterogénica, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, en cambio si se demuestra que a mayor edad de las mujeres estudiadas la aterogenicidad es mayor y por tanto hay un mayor índice de RI. La

HTA es mayor en el grupo 3, lo que refleja el daño en el endotelio favorecido por el perfil dislipémico aterogénico, cuyo resultado es significativo estadísticamente ( $p < 0,001$ ) para los tres grupos en cuestión. (Maldonado et al. 2010)

En el estudio realizado previamente en el área de Talavera de la Reina la prevalencia de hipercolesterolemia en la mujer entre los 45-54 años y los 55-64 años pasa de 12,7 al 27,7%. Si medimos el HDL medio es un 10% superior en mujeres que en hombres ( $p < 0,001$ ), y se mantiene en valores constantes durante décadas para aumentar ligeramente (el 4% en varones y 4% en mujeres) entre los 25 y 74 años. Los valores medios de TG son significativamente mayores en los hombres hasta los 55-64 años, para disminuir ligeramente en la última década. (Segura & Rius 1999)

En un estudio que busca la utilidad del PC como método de cribaje del SM en las personas con HTA, encuentran significación estadística en las mujeres con una media de HDL (mg/dl) de  $46,83(\pm 1,58)$  y la presencia de SM. (Genique y cols. 2010)

Otros al estudiar la presencia o no de SM en mujeres obesas y su relación con niveles de HDL obtienen un valor medio de HDL  $48 \pm 14$  cuando hay SM frente a  $54 \pm 11$ , si no lo hay, con significación estadística de  $p < 0,05$ . (Muscolo et al. 2004)

Resultados reportados por Yoldemir & Erenus, 2012 para el LDL son similares a los de nuestro estudio. (Yoldemir & Erenus 2012) Muscolo obtiene un valor medio de  $131 \pm 37$  para las mujeres obesas con SM, frente a  $132 \pm 36$  de las que no tenían SM. No significativo. (Muscolo et al. 2004)

La media de TG en mujeres obesas con SM es de  $203 \pm 109$  frente a  $123 \pm 49$ , cuando no tenían SM. Significación  $p < 0,001$ . (Muscolo et al. 2004) Más parecidos a los resultados nuestros son los obtenidos en el estudio VIVA donde la media del valor de TG en la mujer fue de 98,8 (99-102,5) y significación estadística  $< 0,001$ . (Gabriel y cols. 2009) Resultado muy superior al de nuestra media, aunque las características del estudio eran diferentes. (Genique y cols. 2010)

En nuestro trabajo de las 145 mujeres, 48 (33,1%) tienen dislipemia, y de ellas, 22 (44%) son menopáusicas, 11 (21,2%) tienen ciclos regulares y 15 (34,9%) son perimenopáusicas. Tabla LVI y gráfico 17. No hay significación estadística, pero sí tendencia a la significación con  $p=0,047$ . Tabla LVII.

Podemos resaltar que casi la mitad de las mujeres que tienen dislipemia son menopáusicas y casi una tercera parte perimenopáusicas, de lo que podemos concluir que la menopausia se correlaciona directamente con la presencia de dislipemia en las mujeres de Talavera de la Reina.

Resultados similares a los de otros estudios en los que la menopausia cursa con aumento de cLDL y TG, y disminución del cHDL. (*Ushiroyama et al. 2005*) (*Rojas et al. 2014*)

Para cifras de colesterol  $\geq 250$  mg/dl, la prevalencia de la hipercolesterolemia, se estima en 17,6 % en la mujer de entre 35-64 años, siendo de 58,6% para cifras de colesterol por encima de 200 mg/dl. (*Banegas y cols. 1993*)

En un estudio realizado en la población rural de Talavera de la Reina en personas de entre 25-74 años la prevalencia de hipercolesterolemia en mujeres es de 16,8% para una cifra de CT medio de 212,6. (*Segura & Rius 1999*) En la población de Segovia es de 27%. (*Martinez y cols. 2005*) En nuestro grupo la media del CT fue de 201,09 con una desviación típica de  $\pm 40,69$ . Tabla VII. En las menopáusicas es de  $205 \pm 47,12$ , en perimenopáusicas algo superior  $210,81 \pm 39,29$  y de  $188,40 \pm 31,67$  en las que tenían ciclos regulares. Tabla VIII.

En la población rural de Talavera de la Reina el valor medio del c-HDL es de 53 y una DS de  $\pm 11,3$ . El IMC en la mujer es de 28,9 de media. (*Segura & Rius 1999*)

En la pared arterial, los estrógenos reducirían las concentraciones de cLDL disponibles en la misma pared arterial, independientemente de las concentraciones lipídicas en sangre. Esta acción depende con bastante probabilidad de las propiedades antioxidantes de los estrógenos. Varios trabajos demuestran que en mujeres que reciben estrógenoterapia aumentan en un 15% las concentraciones de cHDL, a la vez que disminuyen, en iguales proporciones, los valores de cLDL. También se reducen las concentraciones de LPL, factor que

se asocia con riesgo de ECV. Pero, por otro lado, también se observa que la estrogenoterapia aumenta las concentraciones de TG y la proporción de partículas cLDL densas y pequeñas, que se consideran muy aterogénicas. En mujeres menopáusicas los TG constituyen un predictor de riesgo coronario, con lo que el tratamiento estrogénico potenciaría este riesgo. Sin embargo, el ligero aumento de la trigliceridemia se ve compensado por el mejoramiento del perfil lipídico global, relacionado con las concentraciones de cHDL y el cLDL. En este sentido, el Lipid Research Center Long Term Study (*Bush et al. 1987*) comunica que el 25% del beneficio cardiovascular en mujeres que reciben estrógenos se debe a la acción de éstos sobre el metabolismo lipídico.

La acción combinada de progestágenos con estrógenos sobre el metabolismo graso, según algunos estudios, demuestra que reducen la acción de éste último, aunque dependería de la dosis y del tipo de progestágeno asociado. Recalcar la importancia de la vía de administración hormonal respecto a sus efectos sobre los perfiles lipídicos. En efecto, las vías de administración, oral y transdérmica, difieren principalmente en lo concerniente al primer paso hepático que presenta la vía oral. Así, el incremento en TG que se observa con los estrógenos orales se evita con la vía transdérmica. Esta vía también influye sobre los porcentajes de aumento de cHDL, que son más bajos que con la vía oral, o la disminución de cLDL, que también es menor que con la oral. De ello se deduce la importancia de la elección de la vía de administración si la mujer tiene hipertrigliceridemia severa. (*Cabero 2001*) (*Vargas et al. 2013*)

Otros trabajos publicados reflejan como el estradiol es igual de efectivo que la vitamina E, en prevenir la oxidación de LDL, e igual o más efectivo que las enzimas SOD y CAT. (*Ayres et al. 1996*)

### **¿Qué podemos hacer para mejorar la RI?**

Se sabe que entre los tratamientos para mejorar la sensibilidad a la insulina se encuentra **la cirugía bariátrica** ya que ha conseguido ser muy eficaz tanto en el tratamiento de la obesidad como en las comorbilidades asociadas a ella. La cirugía bariátrica realizada con más frecuencia es el bypass gástrico en Y de

Roux, que resuelve la DMT2 en aproximadamente el 80% de los pacientes, según un trabajo en el que se revisan los resultados más recientes sobre la relación entre diferentes técnicas quirúrgicas para reducir peso y la DMT2. (Varela 2011). Mediante clamps euglucémicos hiperinsulinémicos pudo demostrarse una mejora de la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo acompañado de una supresión significativa de la lipólisis tras una intervención de bypass gástrico en Y de Roux. En algunos casos se acompaña de reducción de peso pero en otros no. Lo que sí ocurre es una restricción calórica y una malabsorción que conlleva a una reducción de peso. Aún está por determinar cuál es el mecanismo por el que se produce la mejora en la sensibilidad a la insulina y el control de la glucemia, pero la mayoría de las teorías se centran en **un efecto incretina** sobre la acción de la insulina, como resultado del bypass que evita el paso por el tracto gastrointestinal superior. (Varela 2011) Este efecto no ocurre en aquellas cirugías bariátricas que no realizan bypass gastrointestinal. Tampoco se mejora la sensibilidad a la insulina cuando se practica liposucción, para eliminar parcialmente el tejido adiposo subcutáneo, o visceral por omentectomía. (Curry et al. 2011) (Fabbrini et al. 2010)

Otro método, más común, para reducir peso es **la dieta**, aunque el éxito con ella suele ser escaso, sobre todo por la falta de cumplimiento. Dentro de las dietas suele ser más beneficiosa aquella baja en carbohidratos respecto a la baja en grasas, probablemente debido al efecto adverso de los niveles elevados de carbohidratos sobre los niveles de triglicéridos y de la insulina postprandial. (Lee & Fujioka 2011)

Si la restricción calórica reduce la cantidad de células adiposas, tanto del músculo esquelético como del tejido adiposo visceral, sus efectos aumentan hasta el doble cuando la pérdida de peso se debe al **ejercicio** en pacientes con sobrepeso sedentarios. El estudio analizó el tejido adiposo intramuscular (IMAT) y el tejido adiposo visceral (VAT) con RM, en varones y mujeres sedentarios a los que se aplicó una restricción calórica o una reducción de peso inducida por el ejercicio. Con un grado comparable de pérdida de masa grasa total, el ejercicio indujo una mayor reducción de IMAT y VAT, y la pérdida de grasa en estos depósitos estuvo correlacionada con la mejora de la sensibilidad a la insulina inducida por la pérdida de peso. Con eso podemos concluir que la reducción de peso inducida

por el ejercicio es preferible a la obtenida mediante una restricción calórica por cuanto afecta de manera preferente a los depósitos asociados a la RI. (*Murphy et al. 2012*) Aunque en humanos no hay estudios de por qué el ejercicio mejora la RI, en ratas hay algún estudio que demuestra la importancia del ejercicio en la disminución de células adiposas y también sobre la supresión de la señalización inflamatoria en hígado, músculo y tejido adiposo, que hacen mejorar la señalización de la insulina. (*Oliveira et al. 2011*)

Se cree que el efecto beneficioso de los estrógenos es su propiedad antioxidante de tal forma que modulan los procesos oxidativos y antioxidativos, logrando una disminución en la producción de radicales libres y un aumento en la expresión de enzimas antioxidantes. En estudios realizados en modelos animales postmenopáusicas (monas) podrían restablecer el equilibrio oxidativo/antioxidativo, y así prevenir o retrasar la aparición de algunas enfermedades como las cardiovasculares. (*Escalante et al. 2009*)

Otra hormona antioxidante es la melatonina, importante limpiador de radicales libre y con efectos antiinflamatorios. Su administración a ratas SAM (senescence-accelerated mouse SAM), al actuar sobre el metabolismo de la glucosa mejora la RI y el índice HOMA. Además sobre la alteración del sueño, muy frecuente en personas de edad, puede ser de utilidad su administración exógena. (*Fernández-Tresguerres y cols. 2013*)

La Historia de la THS se sitúa en los años 50. El estrógeno está en uso desde 1950 y 1960. A mediados de 1970, las mujeres menopáusicas que usaron estrógenos sólo tenían mayor riesgo de cáncer de endometrio; la adicción de progesterona proporcionó protección y se convirtió en el tratamiento no sólo de síntomas menopáusicos, sino protección a largo plazo contra osteoporosis y fracturas relacionadas, enfermedades cardiovasculares, incluso enfermedad de Alzheimer; pero en 2002, la Iniciativa de Salud de la Mujer, o Women's Health Initiative (WHI), informa que aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular, enfermedades cardiovasculares y cáncer de mama. El uso de hormonas bioidénticas o naturales es una alternativa, se utilizan para aquellas mujeres que no toleran la TH estándar. (*Tabares et al. 2012*) (*Vargas et al. 2013*)

Se detecta cierto nivel de RI entre mujeres postmenopáusicas que no reciben

reposición hormonal, calculándose un incremento por año tras la menopausia, del 6% de deterioro de la tolerancia a la glucosa. (*Wu et al. 2001*)

Aunque los datos son muy variados, hay evidencia de que la TH de estrógenos principalmente, tiene efecto benéfico en la RI al mejorar la sensibilidad a la misma. Las diferencias estriban en el tipo de población, las edades de la mujer y el tipo de terapia hormonal, vía de administración, dosis y duración de la misma, así como las diferentes técnicas utilizadas para valorar la RI. Mediante una técnica metanalítica se encuentra una reducción en la RI del -12,9% (-17,1 a -8,6%) con TH. En este metanálisis se ve cómo al administrar los estrógenos por vía oral y no transdérmica el resultado sobre la RI es mejor. (*Salpeter et al. 2006*) A pesar de ello hay estudios en los que la administración de la THS por vía transdérmica se prefiere a la vía oral. (*Lobo 2008*)

Si el THS que utilizamos es para inhibir la ovulación, la dosis va a ser más elevada y se asocia con mayor riesgo de RI, en cambio en la mujer climatérica la dosis necesaria es menor y los preparados menos potentes (estrógenos naturales como el estradiol o los ECE), pueden ser suficientes en esta etapa para aliviar los síntomas del déficit de hormonas sexuales, así como proteger de la RI. Aunque las ventajas de los estrógenos puede limitarse al añadir los progestágenos, si administramos dosis menores, esto se puede evitar. (*Cano 2008*)

La mejoría global de los parámetros de RI en mujeres tratadas con THS coincide con los datos sobre diabetes en la postmenopausia. Varios estudios prospectivos señalan que en mujeres que reciben THS hay una reducción en la diabetes de nueva aparición. (*Konayn et al. 2003*) (*Margolis et al. 2004*) Después de un año de tratamiento con THS podemos ver cómo mejora el control glucémico en mujeres diabéticas conocidas y diabéticas de nueva aparición, así como el valor del HOMA-RI. (*Ferrara et al. 2001*) (*Friday et al. 2001*) (Podemos decir que la THS mejora tanto la Diabetes de nueva aparición, que la reduce, demostrado por la medida del HOMA-IR, como el control de la glucemia en las ya diabéticas conocidas).

Al administrar estrógenos solos, ya sea vía transdérmica u oral, disminuyen la RI, pero si la dosis del estrógeno conjugado equino se duplica la RI aumenta. En general una dosis estándar de estrógenos en mujeres postmenopáusicas jóvenes

sanas va a disminuir la RI. La medida de la misma, en este estudio se hace por HOMA-IR. En cambio cuando se trataba de mujeres postmenopáusicas con SM, la RI empeora al usar estrógenos solos y más aún si se usa la vía oral. La TH mejora la RI tanto en mujeres diabéticas conocidas como en las diabéticas de novo, cuando la TH es usada vía transdérmica. (*Lobo 2009*)

Se ha demostrado, tanto in vitro como in vivo, que los estrógenos estimulan la secreción pancreática de insulina y mejoran la sensibilidad a la misma. La progesterona aumenta la secreción pancreática de insulina, pero incrementa la resistencia a ésta. (*Cabero 2001*)

En un estudio de casos y controles anidados en una cohorte retrospectiva, de la Coordinación de Peri y Postmenopausia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (Perú) durante los años 1998-2009, distribuidas en dos grupos (I y II) recibieran o no THS, respectivamente, los resultados concluyen en que la TH se asocia a mejoría en los parámetros como la RI y los niveles de glucosa. Coincide con resultados similares en grupos de mujeres perimenopáusicas o con menopausia temprana, frente a las postmenopáusicas. (*Tabares y cols. 2012*)

**Sobre la acción de los estrógenos a nivel de otros FRCV** hay numerosos estudios de cohorte que consideran el tratamiento estrogénico como factor de prevención de la ECV. El estudio Lipid Research Clinics 1987, demuestra un riesgo relativo de muerte por ECV de 0,37, tras realizar ajustes correspondientes a la edad, tabaquismo y PA. (*Cabero 2001*)

Para el IMC entre las mujeres que reciben THS y las que no la reciben, no hay diferencias significativas, en cambio las que no reciben THS tienen una TAD >90mmHg, y el porcentaje de mujeres con cifras de CT entre 200-239 es mayor en este grupo, que en las que si la reciben. (*Tabares y cols. 2012*)

En una revisión realizada por Stampfer et al 1991, sobre 30 estudios observacionales se examina el uso de estrógenos para prevenir ECV en mujeres postmenopáusicas. De ellos en 13 estudios de casos y controles las mujeres que reciben THS presentan menor incidencia de efectos cardiovasculares que aquellas sin THS. Pero sólo en uno de ellos hay diferencias significativas. De 17



estudios de cohorte examinados, sólo un estudio relaciona los estrógenos con un aumento en la incidencia de ECV.

El estudio de Salud de las Enfermeras (Nurses' Health Study) sigue una cohorte de 48.470 mujeres postmenopáusicas durante 10 años y pone de manifiesto un riesgo relativo (RR) de infarto de miocardio de 0,5 y un RR de mortalidad cardiovascular de 0,72 para usuarias de THS.

En estudios realizados con controles arteriográficos demuestran una menor mortalidad a 10 años en mujeres con coronariopatía previa que reciben THS. En otro estudio más reducido, Sullivan 1994 encuentra que pacientes que se someten a cirugía de bypass coronario presentan una mayor supervivencia si reciben estrogenoterapia.

La mayoría de los estudios realizados en este campo son observacionales, con mayor posibilidad de sesgo en la selección de los pacientes. Se cree que las mujeres que optan por el THS también modifican el estilo de vida y otros factores de riesgo cardiovascular, con alta coincidencia en cuanto a la reducción de factores de riesgo cardiovascular y en general con un nivel socioeconómico más elevado y más fácil acceso a los sistemas de salud. (Cabero 2001) (Liñan 2004)

Además la menopausia se acompaña de un desbalance del sistema neurohormonal, con repentinas variaciones catecolamínicas que coinciden con los calores y sofocos. El aumento de catecolaminas puede reducir la reserva coronaria y aumentar la resistencia vascular periférica. Debido a la intervención de los estrógenos en la regulación del sistema neurohormonal, su administración reduce el tono simpático y puede ofrecer el consiguiente efecto cardioprotector. (Cabero 2001)

Hay estudios que demuestran los efectos de la THS en un grupo de mujeres postmenopáusicas de México en el que participan 33 mujeres postmenopáusicas, de las cuales a 17 no se les da hormone therapy y, a 16 estrógenos conjugados de equino y acetato de medroxiprogesterona. El resultado es la disminución del PC y del ICC en las segundas. De lo que se deduce que la THS puede ser beneficiosa en la prevención del SM. (Carranza et al. 2009)

Aunque en los informes iniciales del ensayo Women's Health Initiative, los riesgos

para la salud global no superan los beneficios en la cohorte de TH de estrógeno–progestina, en análisis posteriores se demuestra que el uso de éstos puede disminuir el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres más jóvenes y que las mujeres postmenopáusicas que reciben TH no están en mayor riesgo de cardiopatía coronaria. (*Kilic et al. 2010*) (*Korljan et al. 2010*)

Otros creen que la THS tiene efectos beneficiosos protectores de la ECV en mujeres jóvenes, pero no así, cuando se trata de la mujer postmenopáusica y, sobre ello parece influir el endotelio vascular y sus receptores estrogénicos. (*Rosano et al. 2006*)

El incremento del fibrinógeno y el factor VII que tiene lugar en la menopausia conlleva a un aumento del riesgo cardiovascular. La THS aumenta las prostaciclina y el tromboxano A2 y como consecuencia se va a reducir el fibrinógeno y la adhesividad plaquetaria. Pero este tratamiento induce otros cambios, como la disminución de la antitrombina y la proteína S, aumentando el riesgo de trombosis venosa. Estos efectos son más acusados si se utiliza la vía oral en lugar de la transdérmica, y los efectos en mujeres sanas no son significativos, no siendo así en aquellas que tienen algún factor de riesgo de hipercoagulabilidad, o déficit congénito (p. ej., déficit de proteína S).

Los estrógenos tienen efecto profibrinolítico. Al administrarlos desciende el PAI-1 y aumenta la t-PA (tissue Plasminogen Activator o t-PA Activador Tisular del Plasminógeno), incluso en algunos estudios se observa aumento de los complejos trombina antitrombina III (complejos TAT). Por ejemplo al administrar tibolona, derivado esteroide con efectos estrogénicos, androgénicos y progestérgicos, se observa, tras 3 meses de tratamiento, la acción fibrinolítica de los estrógenos. En cambio en pacientes normales el resultado final será la restauración del equilibrio hemostático. (*Cabero 2001*)

La TH en la postmenopausia, con dosis bajas de estrógenos y en presentaciones que utilizan la vía transdérmica, han mostrado mejor perfil metabólico, en relación a la ausencia de elevación de TG, PCR, o de parámetros procoagulantes. De igual forma el uso de nuevas progestinas en pacientes con útero, como preparados hormonales asociados a drospiridona, ofrecen, por su acción

mineralocorticoide, efectos beneficiosos sobre las cifras de PA. (Lobo 2009) (Matfin 2007) (NAMS, 2012) (Panay et al. 2013)

Sobre el peso parece que la THS tiene efecto positivo al disminuir el mismo como lo demuestra el metanálisis (Salpeter et al. 2006), al disminuir la grasa abdominal en -6,8% (-11,8 a - 1,9%), pero sin cambios en el PC. En otro estudio, el incremento de la masa grasa observado en mujeres postmenopáusicas no tratadas se correlaciona con incremento de la leptina sérica; mientras que las mujeres tratadas con estrógeno transdérmico no tienen cambios ni en la masa corporal, ni en los niveles de leptina. (Di Carlo et al. 2004) Otros estudios demuestran como la THS transdérmica con E2 no afecta a la leptina, pero si incrementa la adiponectina de manera significativa. (Chu et al. 2006).

El inicio de la THS también influye, de tal forma que si se hace en la postmenopausia temprana, ofrece un mejor perfil de seguridad, con mejoría de la calidad de vida, disminución de los parámetros del SM y una potencial reducción del RCV. (Lobo 2009) (Fernández- Tresguerre & Ariznavarreta 2007) (Liñan 2004) (NAMS, 2012) (Korljan et al. 2010) Aún así se deben realizar más estudios clínicos en relación a los efectos de las diferentes dosis y vías de administración de la THS.

## CONCLUSIONES

1. La edad media de las mujeres de nuestra muestra es de 49,21 años. El porcentaje de mujeres en cada uno de los estadios ovulatorios es similar.
2. La proporción de mujeres con sobrepeso y obesidad, es mayor que las que tienen peso normal independientemente de su situación reproductiva.
3. Tanto el aumento de la hormona FSH, como también la diferente distribución de la grasa corporal visceral ó androide, u Obesidad central (OC) medida por PC se relacionan de forma directa con la menopausia con resultado estadísticamente significativo intergrupos, y también la significación intergrupos para el IMC mayor de 25.
4. Obtenemos correlación bidireccional entre RI y PC independientemente de su situación reproductiva. También con el IMC, HDL, TG y TAS.
5. La TA aumenta al acercarnos a la menopausia con resultado estadísticamente significativo intergrupos tanto para la TAS como para la TAD; En esta ultima solamente entre regulares y menopausicas. Existe también una relacion directamente proporcional con el IMC, el PC, la RI, HDL y TG.
6. La dislipemia aumenta al acercarnos a la menopausia y hay significación estadística intergrupos para el HDL y los TG, y de estos dos últimos con la HTA y la RI.



## BIBLIOGRAFÍA

- Abbasi F, Malhotra D, Mathur A, Reaven GM, Molina CR. Body mass index and waist circumference associate to a comparable degree with insulin resistance and related metabolic abnormalities in South Asian women and men. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9:296-300.
- Aguilar Velazquez, Z y Cols. Tamiz para el SM en la perimenopausia. *Ginecol Obstet Mex* 2009; 77(3)123-7.
- Akt phosphorylates the Yes-associated protein, YAP, to induce interaction with 14-3-3 and attenuation of p73-mediated apoptosis. *Mol Cell*. 2003 Jan;11(1):11-23.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
- Alberti KG, Zimmet PZ., for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and classification of diabetes mellitus provisional report of a WON consultation. *Diabet. Med.* 1998; 5:539-53.
- Alonso A, Llaneza P, Gonzalez C. Síndrome metabólico, obesidad terapia hormonal de sustitución. 2008. *Revista Española de Obesidad*. Vol 6. Num 6: 340-350.
- Álvarez León EE. Ribas Barba L., Sierra Majem L. Prevalencia del Síndrome Metabólico en la población de las Islas Canarias, España. *Med Clín (Barc)* 2003; 120:172-4
- American Diabetes Association Standards of Medical Care in diabetes 2007 *Diabetes Care* 2007, 30 S 4-41
- Aranda Lara P., Aranda-Lara FJ., Aranda-Granados PJ. Arterial hypertension and menopause: physiopathological and therapeutical aspect. *Gac Med Bilbao* 2003; 100:85-92.
- Argente J., Gabriel A., Martos-Moreno, Hernández M. Mesa Redonda: El tejido adiposo como glándula endocrina. *Obesidad y Síndrome metabólico*. *Boletín Pediatría* 2006; 46:269-274.
- Arner P, Hellstrom L, Wahrenberg H, Bronnegard M. Beta-adrenoreceptor expression in human fat cells from different regions. *J Clin Invest* 1990; 86: 1595-1600.
- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001; 117:530-533.

- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martinez-Valls, Camena R. Abdominal obesity, insulin resistance and metabolic síndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003 Mar; 14:101-106.
- Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, González A, Figueredo R, Juárez XE, Uriza F, Gómez AM, Ponte CI. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: 243-247.
- Assman G., Schulte H, von Eckardstein A et al. High density lipoprotein particles as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience *Atherosclerosis* 1996, 124: 511-20.
- Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, Shen S, Cain VS, Ory M, Greendale GA.. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:442-452.
- Ayres SA, Tang M, Subbiah MT. Estradiol 17 $\beta$  as an antioxidant: some distinct features when compared with common fat-soluble antioxidants. *J Lab Clin Med.* 1996; 128:367-375
- Banegas JR, Villar Álvarez F, Pérez de Andrés C, Jiménez García- Pascual R, Gil López E, Muñiz Gacía J y cols. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española entre 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 1993;67:419-45.
- Barbieri RL. Mackris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW y Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism . *J. Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-10.
- Barrio Y, Díaz N, Meertens L, Naddaf G, Solano L, Fernández M<sup>a</sup>, Flores A y González M<sup>a</sup>. Leptina sérica, su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas *Nutrición Hosp* 2010; 25:80-84.
- Barzilay J. Resistencia a la insulina, Diabetes Méllitus e Inflamación: su asociación con enfermedad vascular. *Claves de endocrinología.* 2005. Vol 1. N<sup>o</sup> 2. Pag 1-3.
- Basu A, Mukherjee N, Roy S, Sengupta S, Banerjee S, Chakraborty M, Dey B, Roy M, Roy B, Bhattacharyya NP, Roychoudhury S, Majumder PP 2003. Ethnic India: A genomic view, with special reference to peopling and structure. *Genome Res*, 13: 2277–2290.
- Bays HE, Chapman RH, Grandy S; SHIELD Investigators' Group. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract* 2007; 61:737-747.

- Berman RN, Mittelman SD. Central role of the adipocyte in insulin resistance. *J.Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1998;9(2-4):205-21
- Björntorp P, Holm G, Rosmond R, Folkow B. Hypertension and the metabolic syndrome. Closely related central origin? *Blood Press* 2000; 9: 71-82
- Boden G. Free fatty acids-the link between obesity and insulin resistance. *Endocr Pract.* 2001 Jan-Feb; 7(1): 44-51.
- Bompadre MC. Hipertension en la postmenopausia. *Revista de la Asociacion Médica Argentina*, Vol. 120, Numero 1 de 2007.
- Bosy-Wesphal A., Geisler C., Onur S., Korth O., Selberg O., Scherezenmeir J., et al. Value of body fat mass vs anthropometric obesity indices in the assessment of metabolic risk factors. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30: 475-83.
- Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and non-genetic determinants of regional fat distribution. *Endoc Rev* 1993; 34: 72-93.
- Brotons C., De la Figuera M., Franch J., Aristegui I., Rodríguez Azaredo R., García M., y Gomis R. Predicción de la glucemia basal alterada y resistencia a la insulina mediante el uso de medidas antropométricas de adiposidad central: estudio PRED-IR. *Med Clin (Barc).* 2008; 131 (10): 366-70.
- Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update.* 2007;13(6):559–65.
- Buse JB., Polonsky KS y Burant CF. Williams Tratado de Endocrinología. 11ª Edición. 2009 Diabetes Mellitus Tipo 2. Capítulo 30 pag 1341-1404
- Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation.* 1987 Jun;75(6):1102–1109.
- Cabero Albert. Tratamiento Hormonal sustitutivo en la prevención de la cardiopatía isquémica en la mujer. Argumentos a favor. *Rev Esp de Cardiología* . 2001; 54:491-498
- Cano A. Menopause in women with diabetes: diagnostic and treatment approach. *Av Diabetol.* 2008; 24(3): 214-220.
- Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JE. Body fat distribution and risk of non-insulin-



- dependent diabetes mellitus in women. The Nurse's Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 614- 619.
- Carranza Lira S, Guerrero Mills L, Castro A. Frecuency of metabolic syndrome in Mexican postmenopausal women and its relation with the hormonal therapy. *Ginecol Obstet Mex.* 2009. Aug; 77(8):367-71.
  - Cholesterol Gen.2 Cobas ®. Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim 2010-12, V 3 Español [www.roche.com](http://www.roche.com). 05168538190V3. CHOL2.
  - Chu MC, Cosper P, Nakhuda GS, Lobo RA. A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Fertil Steril* 2006;86(6):1669-75.
  - Coniglio RI., Etchepare C., Vasquez LA., Colombo O., Selles J., Salgueiro AM., Oter JC., Malaspina MM., Daruiz J., Dahinten E. Frecuencia del síndrome metabólico en mujeres postmenopausicas según el índice de masa corporal y la relación cintura/cadera. *Clin Invest Arteriosclerosis (Barcelona)* 2001; 13(2): 54-62.
  - Cook DG, Mandall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2000; 149:139-50
  - Cordero A., Alegria E., León M. Prevalencia del síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2005; 5: 11D-5D.
  - Crawford SL., Casey VA., et al. A longitudinal study of weight and the menopause transition results from the Massachusetts Womens Health Study. *Menopause* 2000; 37: 96-104
  - C- Reactive Protein (latex).Cobas®. Sistemas Roche/ Hitachi cobas c 711. 2010-12, V2 Español 0493267022V2. CRPLX
  - Cuesta S., Kireev R, Forman K., García C, Escames G., Vara E., F-Tresguerres JA. Beneficial effect of melatonin treatment on inflammation, apoptosis and oxidative stress on the pancreas of Senescence Accelerated Mice Model. *Mechanism of Ageing and Development.*(2011)132:573-582.
  - Cuesta S., Kireev RA, Forman K., García C, Rancan L., Vara E., F-Tresguerres JA. Melatonin can improve insulin resistance and aging-induced pancreas alterations in senescence accelerated prone male mice (SAMP8). *AGE* 35:659-71 (2013).
  - Curry TB, Roberts SK, Basu R, Basu A, Schroeder D, Joyner MJ, Miles JM. Gastric bypass surgery is associated with near-normal insulin suppression of lipolysis in non diabetic individuals. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300:E746-E751.

- De Ferranti S., Mozaffarian D. La tormenta perfecta: obesidad, disfunción del adipocito y consecuencias metabólicas. *Bioquímica*. Volumen 34 N° 2 Abril-Junio 2009.p. 95-108 (Artículo de revisión publicado en *Clinical Chemistry* 2008; 54:945-55) Traducido por Martha A. Sánchez Rodríguez.
- Deprés JP., Lamarche B., Mauriège P., Cantin B., Dagenais GR., Moorjani S., Lupien PJ.(1996). Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl Med* 334:952-57
- Di Carlo C, Tommaselli GA, Sammartino A, Bifulco G, Nasti A, Nappi C. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy. *Menopause* 2004;11:466-73.
- Dirks AJ, Hofer T, Marzetti E, Pahor M, Leeuwenburgh C. Mitochondrial DNA mutations, energy metabolism and apoptosis in aging muscle. *Ageing Res Rev* 2006; 5:179–195.
- Eionollahi N., Dashti N., Nabatchian F. Serum leptin concentrations during the menstrual cycle in Iranian healthy women. *Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Health Medicine, Tehran*. 2010 Sep-Oct; 48(5): 300-3.
- Elbein SC, Kern PA, Rasouli N, Yao-Borengasser A, Sharma NK, Das SK. Global gene expression profiles of subcutaneous adipose and muscle from glucose-tolerant , insulina-sensitive, and insulin –resistant individuals matched for BMI. *Diabetes* 2011; 60:1019-1029.
- Escalante C., Quesada S. y Zeledón F. Oxidativ Profile of the Menopausal Woman: Estrogens Rol in the Prevention and Treatment of Diseases. *Acta méd costarric*. Octubre-Diciembre 2009. Vol 51 (4): 206-212.
- Escalante-Gomez C, Quesada-Mora S, Zeledon-Sánchez F. Oxidative Profile of the Menopausal Woman: Estrogens`Rol in the Prevention and Treatment of Diseases. *Acta Médica Costarrica*. Vol 51(4) Octubre – Diciembre 2009.
- Eshtiaghi R., Esteghamati A., Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Mauritas* 2009 Dec , doi:10.1016/j.mauritas. 2009.11.004 (Epub ahead of print).
- Espósito K., Chiopdini P., Capuano A., Bellastella G., Maiorino MI., Rafaniello C., et al. Metabolic síndrome and postmenopausal breast cáncer: systematic review and meta-analysis. *Menopausia* 2013; 20(12): 1301-9.
- Esteghamati A., Ashraf H., Rashidi A., Meysamie A. Whaist circumference cut-off poins for the diagnosis of metabolic syndrome in Iranian adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 82(1): 104-7.

- Evans DJ, Holfman RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relation-ship of body fat topography to insulina sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. *Metabolism* 1984; 33: 68-75.
- F Tresguerre JA., Ariznavarreta C. Estrógenos ¿Amigos o enemigos? *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina (RANM)*. CXXIV. 131-155 (2007)
- F Tresguerres JA., Cuesta S., Kireev RA., Garcia C., Acuña-Castroviejo D. and Vara E. Beneficial effect of melatonin treatment on age related insulin resitance and on the development of type 2 diabetes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 2013; 16: 47-54.
- F.Tresguerres JA, Cachofeiro Ramos V, Libro de obesidad. *Obesidad Online*. Editorial Editrain. Madrid 2011. Capitulo 3.
- Fabbrini E, Tamboli RA, Magkos F, Marks-Shulman PA, Eckhauser AW, Richards WO, Klein S, Abumrad NN. Surgical removal of omental fat does not improbé insulina sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults. *Gastroenterology* 2010; 139:448-455.
- Fait TK., Vrablik M., Kostirova M., Trnkova B. Changes in C-reactive protein levels induced by different application forms of estrogen replacement therapy. *Cas Lek Cesk.* 2006; 145(7): 571-4; discussion 574.
- Faloia E, Camilloni MA, Giacchetti G, Mantero F. Adipose tissue as an endocrine organ. A review of some recent data. *Eating Weight Disord* 2000; 5:116-123.
- Fernández D, Cabrera A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, Vega-Alonso T, Felix FJ, Ortiz H, Rigo F, Gavrila, Segura A, Lozano L y Marrugat J. Síndrome Metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiología*. 2012; 65(3): 241-248
- Fernández Tresguerres et al. *Fisiología Humana*. 4ª Edición. 2010. Páncreas endocrino. Elena Vara Ameigeiras. Cap 77. Pag 951- 972.
- Fernandez Tresguerres JA. *Fisiologia Humana*. 4ª edición. 2010. Fisiología del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico Cap 83. 1041-1058.
- Ferranini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakson M, Paolisso L, Smith G and European group for the study of insulin resistance (EGIR). Insulin action and age. 1996. *Diabetes* 45:947-953,
- Ferrara A, Barrett-Connor EL, Edelstein SL (1994). Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiology* 140:857-69.

- Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV; Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2001; 24(7): 1144-50
- Friday KE, Dong C, Fontenot RU. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):48-52.
- Gabriel R., Alonso M., Segura A., Tormo ML., Artiago LM., Banegas JR., Brotons C., Elosua R., Fernandez-Cruz A., Muñiz J., Reviriego B y Rigo F. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(10): 1030-40.
- Gabriel R, Alonso M., Parra J., Fernandez-Carreira JM., Rojo-Marínez G., Brotons C., Segura A., Cabello., Muñiz J., Vega S., Gómez-Gerique J., Serrano-Ríos M. en nombre del grupo Cooperativo del estudio VIVA. Patron de agregación factorial de los factores de riesgo cardiovascular integrantes del síndrome metabólico en población española no diabética: estudio VIVA. *An Diabetol.* 2009; 25:131-8.
- Gadducci A., Biglia N., Sismondi P, Genazzini AR. Breast cancer and sex steroids: critical review of epidemiological, experimental and clinical investigations on etiopathogenesis, chemoprevention and endocrine treatment of breast cancer. *Gynecol Endocrinol.* 2005 Jun; 20(6):343-60.
- García –Romero de Tejada G, Escobar – Morreale HF. Hiperandrogenismo en la mujer diabética: rol de la Resistencia Insulínica y de la hiperinsulinemia. *Endocrinología y Nutrición.* 2003;50(9); 365-368.
- Gealekman O, Guseva N, Hartigan C, Apotheker S, Gorgoglione M, Gurav K, Tran KV, Straubhaar J, Nicoloso S, Czech MP, Thompson M, Perugini RA, Corvera S. Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity. *Circulation* 2011; 123:186-194.
- Genique Martinez R., Marin Ibañez A., Cía Gómez P., Galvez Villanueva AC., Andres Bergareche I., y Gelado Jaime C. Utilidad del perímetro abdominal como método de cribaje del síndrome metabólico en las personas con hipertensión. *Rev Esp Salud Publica* 2010; 84:215-222.
- GineWeb: Obesidad y menopausia. [www.unizar.es/gine/402ment/htm](http://www.unizar.es/gine/402ment/htm)
- Ginsberg HN (2000). Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 106 453-58.

- Giralt P, Gutierrez G., Ballester MJ., Botella F. y Angulo JJ. Prevalencia de diabetes y diabetes oculta en adultos de Castilla La Mancha. Med Clin (Barc) 2011; 137(11): 484-490.
- Glucose HK. Cobas ®. Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse, 116, D-68305. Mannheim. 2011-01, V3 Español. www. Roche. Com . 04932692022V3. GLUC3.
- Godinez Gutierrez Sergio A, Marmolejo Orozco Gloria E, Márquez Rodríguez E, Siordia Vázquez JJ, Baeza Camacho R. La grasa visceral y su importancia en obesidad. Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(3) Julio-Septiembre. 121-127.
- Godinez SA., Marmolejo GE., Marquez E., Siordia JJ., Baeza R. La grasa visceral y su importancia en obesidad. Revista de Endocrinología y Nutrición. Julio-Septiembre 2002. Vol 10. Nº. 3; pp: 121-127.
- Gómez A, Nieto E, Gómez C, Figueroa B, Alvarez C. Anthropometric parameters as predictors of insulin resistance in overweight and obese adults. Aten Primaria 2010; 42:364-371.
- Guyton AC & Hall JE. Tratado de Fisiología Médica.10ª edición. Mc Graw Hill. Insulina, Glucagón y Diabetes Mellitus. Capítulo 78. Pag 1061-1079.
- Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A: Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. Metabolism 1991; 40: 1323-26.
- Han J, Lee JE, Jin J, Lim JS, Oh N, Kim K, Chang SI, Shibuya M, Kim H, Koh GY. The spatiotemporal development of adipose tissue. Development 2011; 138:5027-5037.
- Hardy Olga T, Czech Michael P y Corvera S. ¿Qué causa la RI que subyace en la obesidad? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012, 19:81-87.
- Harlow SD, Gass M., Hall JE., Lobo R., Maki P., Rebar RW., Sherman S., Sluss PM and de Villiers TJ. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 ( STRAW + 10): Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging .J Clin Endocrinol Metab, April 2012, 97(4):1159– 1168.
- Hawa MI, Beyan H., Buckley LR et al. Impacto t the genetic and non genetic factors in type I diabetes. Am J Med Genet 115:8-17. 2002.
- HDL- Cholesterol plus 3nd generation. Cobas ®.Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D- 68305. Mannheim. 2011-01, V3 Español .05168805190V3. HDLC3. Www. Roche.com

- Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Alvarado M, Chavez D, Huc A. et cols. The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador. *Ginecol Endocrinol*. 2006 Aug; 22(8):447-54
- Ho JY., Chen MJ. Sheu WH., Yi YC, Tsai AC., Guu HF, Ho ES. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Hun Reprod*. 2006. Oct; 21(10):2715-20. Epub 2006 Jun 28.
- Hormona estimulante de los folículos Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim 2012-04, V 18 Español. Analizadores Elecsys y cobas e. [www.roche.com.11775863122V18](http://www.roche.com.11775863122V18) FSH.
- Hornaza MP, Rojas S, Lopera JS, Cardona J, Vargas N. Síndrome Metabólico en la Menopausia, conceptos claves. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2014; 79(2): 121-128.
- Hostamisligil,GS, Arner P,Caro JF, Atkison RL, Spliegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95:2409-1
- Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL, Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 Tumor Necrosis Factor Receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997; 46:451-5
- <http://www.menopausiaweb.com/menopausia.síntomas>.
- [http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes\\_mellitus\\_tipo\\_1](http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus_tipo_1)
- [http://es.wikipedia.org/wiki/Metabolismo\\_de\\_carbohidratos](http://es.wikipedia.org/wiki/Metabolismo_de_carbohidratos)
- <http://es.wikipedia.org/wiki/P%C3%A1ncreas>
- <http://www.respyn.uanl.mx/ix/2/articulos/insulina1.htm>
- Hube F, Hauner H. The role of TNF in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin. *Resistance Horm Metab Res* 1999;31:626-31.
- Hulley S., Grady D., Bush T., Furberg C., Herrington D., Riggs B and Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group.. *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605-13
- Hwu CM, Fuh JL, Hsiao CF, Wang SJ, Lu SR, Wei MC, Kao WY, Hsiao LC, Ho LT. et al. Waist circumference predicts metabolic cardiovascular risk in postmenopausal Chinese women. *Menopause* 2003; Vol 10, Nº 1: 73-80.

- Ibáñez L, Castell C, Tresserras R, Potau N. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in first-degree relatives of girls with history of precocious pubarche. Clin Endocrinol 1999;51:395-401
- Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Ginebra, OMS 2011.
- Insulin REF 12017547 122I/L x 0.144 =  $\mu\text{U/mL}$  Cobas® Analizadores Elecsys y cobas e Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim. 2012-05, V 13 Español. [www.roche.com](http://www.roche.com)
- International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Apr 14. 2005. Disponible en : [www. Idf. Org](http://www.idf.org). Vat BE 433.674.528.
- Juntunen M, Niskanen L, Saarelainen J, Tuppurainen M, Saarikoski S, Honknen R. Changes in body weight and onset of hypertension in perimenopausal women. J Hum Hypertens. 2003; 17(11):775-9.... Dentro del artículo ( ) Pacheco-Romero J. Arterial hypertension in women at different ages. An Fac med. 2010; 71 (4): 257-64.
- Kahn B., Flier J. Obesity and insulin resistance. The Journal of Clinical Investigation, Dic 2000. ; 106(4): 473-481.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes Care. 2005; 28: 2289-2304.
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E; Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the heart and estrogen/progestin replacement study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2003; 138:1-9.
- Kashyap SR, Belfort R, Berria R, Suraamornnkul S, Pratipranawatr T, Finlayson J, Barrentine A, Bajaj M, Mandarino L, DeFronzo R, Cusi K 2004 Discordant effects of a chronic physiological increase in plasma FFA on insulin signaling in healthy subjects with or without a family history of type 2 diabetes. Am J Physiol 287:E537-E546
- Kilic S, Yilmaz N, Erdogan G, Aydin M, Tasdemir N, Doganay M, Batioglu S. Effect of non-oral estrogen on risk markers for metabolic syndrome in early surgically menopausal women. Climacteric 2010; 13:55-62
- Korljan B., Bagatin J., Kokic S., Berovic MN., Barsic OS., Dekovic A. The impact of hormone replacement therapy on metabolic syndrome components in perimenopausal women. Med Hypotheses 2010; 74:162-3.

- Kosková I, Petrásek R, Vondra K, Skibová J. Weight, body composition and fat distribution changes of Czech women in the different reproductive phases: a longitudinal study. *Prague Med Rep* 2007; 108:226-242.
- Laclaustra Gimeno M, Bergua Martinez C, Pascual Calleja I, Casasnovas Lenguas J.A. Síndrome Metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2005;5:3D-10D.
- Lam DW y LeRoith D. La epidemia de la diabetes a nivel mundial. Actualizaciones clínicas *Current Opinion en Endocrinología* . Diabetes 2012, 19:93-96.
- Landsberg L. Obesity and hypertension: experimental data. *J Hypertens.* 1992;10:S195-S201.
- Lau DCW, Shillabeer Z-H Li, Wong FE, Varzaneth and SC Tough. Paracrine interactions in adipose tissue development and growth. *Int J Obes* 1996; 20: 420-427
- Leahy JL & Pratley RE. What is Type 2 Diabetes Mellitus? *Translational Endocrinology & Metabolism.* March 2011. Capitulo 1, Volumen 2. number 1, pag 9-42
- Lee MW, Fujioka K. Dietary prescriptions for the overweight patient: the potencial benefits of low-carbohydrate diets in insulin resistance. *Diabetes Obs Metab* 2011;13 :204-206.
- Lefebvre AM, Laville M, Vega N, Riou JP, Van Gaal L, Auwerx J, Vidal H. Depot- Specific differences in adipose tissue gene expresión in lean and obese subjects. *Diabetes* 1998; 47: 98-103.
- Leon M., Andres EM., Cordero A., Pascual I., Vispe C., Laclaustra M., Luengo E. y Casasnovas JA. Relación entre el síndrome metabólico y la mortalidad por cardiopatía isquémica en España. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(12):1469-72.
- Lindgren A., Pukkala E., Tuomilehto J, Nissinen A. Incidence of breast cancer among postmenopausal, hypertensive women. *Int J Cancer.* 2007; 121 (3): 641-4
- Liñan C. Menopausia y envejecimiento en la mujer. Instituto Universitaio Dexeus. Barcelona. España. *Endocrinol Nutr* 2004; 51 (2): 48-54.
- Lobo RA.. SM después de la menopausia y el papel de las hormonas. *Revista del climaterio.* Nov- Dic. 2009; 13( 73):1-10.
- Lynne E, Wagenknecht et cols. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Annals of Epidemiology.* Volumen 5, Issue 6. Pages 464-472. November 1995.



- Malacara JM. Nomenclatura y clasificación de las etapas de la vida reproductiva de la mujer. Revista de Endocrinología y Nutrición. Julio-Septiembre 2006. Vol. 14. Nº 3. Pp 131-132.
- Maldonado- Villalon JA., Sanchez-Soto T., Ortiz-Gonzalez MJ., Gómez-Alonso C., Alvarez-Aguilar C. Índice de resistencia a la insulina en mujeres obesas postmenopausicas con y sin dislipemia. Rev Mexc de Cardiología 2010; 21(1): 3-8
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the women's health initiative hormone trial. Diabetologia 2004;47:1175-87.
- Martin J., Bergua C., Pascual I., y Casasnovas A. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. Rev Esp Cardiología Supl. 2005; 5:3D-10D
- Martínez J., Franch J., Romero J., Canovas C., Gallardo A., y Lopez ML. Capacidad predictiva de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico sobre la resistencia a la insulina y el riesgo coronario. Med Clin (Barc). 2007; 129 (16): 601-6.
- Martínez Candela J, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Canovas Domínguez C, Gallardo Martín A, López Yepes ML. Capacidad predictiva de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico sobre la resistencia a la insulina y el riesgo coronario. Med Clin (Barc) 2007; 129:601-6.
- Martínez MT., Fernández C., González JL., López A, Fernández J., Reviriego J., et al, por el Grupo de Estudio de Atención Primaria de Segovia. Prevalencia del síndrome metabólico (Criterios ATP-III). Estudio de base poblacional realizado en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia(España). Med Clin (Barc). En prensa 2005.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia, 1985; 28:412-9.  $\text{insulina } (\mu\text{U/ml}) \times [\text{glucosa (mmol)} / 22]$ . Siguiendo a Ascaso JF et al.
- McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:E1756-E176.
- Meir J. Stampfer, M.D. y Cols. Postmenopausal Estrogen Therapy and Cardiovascular Disease— Ten-Year Follow-up from the Nurses' Health Study N Engl J Med 1991; 325:756-762
- Mendivil CO. Obesidad y síndrome metabólico. Acta Médica colombiana. Vol. 30. Nº 3. Bogotá. July/Sept 2005.

- Merino-Ibarra E., Cenarro A., Martin P., García-Otin AL., Goicoechea J., Guallar A., Calvo L. y Civeira F. Sensibilidad y especificidad de los criterios del síndrome metabólico para el diagnóstico de insulinoresistencia en la población española. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128(5):168-71.
- Miranda LM., Reza A. Obesidad, inflamación y diabetes. *Gac Med Mex Vol*. 144 N° 1, 2008
- Molist-Brunet N, Jimeno-Mollet J, Franch-Nadal J. Correlación entre las diferentes medidas de obesidad y el grado de resistencia a la insulina. *Aten Primaria*. 2006; 37:30-6.
- Moschos S., Jean L. Chan JL., Mantzoros Ch. Leptina y reproducción. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67(2):167-169.
- Murphy JC, McDaniel JL, Mora K, Villareal DT, Fontana L, Weiss EP. Preferential reductions in intermuscular and visceral adipose tissue with exercise-induced weight loss as compared to calorie restriction. *J Appl Physiol* 2012; 112: 79-85
- Muscolo JM., D'Ambrosio ML., Núñez M., Trebisacce C., Lastretti G., Doallo C., Palma A., Sijerkovich V., Garcia R., Wikinski R. y Brites F. Síndrome metabólico en mujeres obesas. Evaluación de biomarcadores de resistencia insulínica y lipoproteicos. *Acra Bioquim Clin Latinoam* 2004; 38(4): 481-8.
- Naftolin F., Taylor HS., Karas R., Brinton E., Newman I., Clarkson TB., Mendelsohn M., Lobo RA., Judelson DR., Nachtigall LE., Heward CB., Hecht H., Jaff MR. And Harman SM. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition *Fertility and sterility*. 2004, vol. 81, no6, pp. 1498-1501.
- National Center for Health Statistics. Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults: United States, 1999-2002. Available at: [www.cds.gov/nchs/products/pubd/hestats/obse](http://www.cds.gov/nchs/products/pubd/hestats/obse) 99 htm. Htm. Accessed October. 26. 2006
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
- Nestler JE, Baralascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin with diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1027-1032

- Nicklas BJ, Rogus EM, Colman EG, Golberg AP. Visceral adiposity, increased adipocyte lipólisis and metabolic dysfunction in obese postmenopausal women. *Am J Physiol* 1996;270: E72-E78
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ., Flegal KM. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999-2004 *JAMA*. 2006;295(13):1549-1555. doi:10.1001/jama.295.13.1549.
- Olawole Micheal Ajala, Paul Sunday Ogunro, Gabriel Folorinsho Elusanmi, Olugbemiga Ebenezer Ogunyemi, Abidemi Abibat Bolarinde. Change in Serum Leptin During Phases of Menstrual Cycle of Fertile Women: Relationship to Age Groups and Fertility. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(1).
- Oliveira AG, Carvalho BM, Tobar N, Ropelle ER, Pauli JR, Bagarolli RA, Guadagnini D, Carvalheira JB, Saad MJ. Physical exercise reduces circulating lipopoyasaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. *Diabetes* 2011; 60:784-796.
- Olvera–Granados CP., Leo–Amador GE., Hernández–Montiel HL. Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración? *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* vol.65 no.4 México jul./ago. 2008
- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y Sobrepeso. Nota descriptiva No. 311. Marzo 2011(Accedido 2012 Marzo). Disponible en <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J, Maesta N, Orsatti CL, VespoliHde L, Traiman P. Association between anthropometric indicators of body fat and metabolic risk markers in post-menopausal women. *GynecolEndocrinol* 2010; 26:16-22.
- Ortiz H., Galan I., MarinR., Garido M., Zorrilla B., Gandarillas A. Prevalencia de sobrepeso y obesidad y efectos en la mortalidad atribuible en la comunidad de Madrid. *Boletín epidemiológico de la comunidad de Madrid*. N°6. Volumen 16. Junio 2010.
- Pacheco-Romero J. Arterlal hypertension in women at different ages. *An Fac med* 2010; 71(4): 257-64.
- Panay N., Hamoda H., Ary R., Sarvas M. The 2013 British Menopause Society & Women's Healt Concern recomendations on hormone replacement therapy. *Menopuse Int* 2013; 19(2): 59-68.
- Palomo Atance E., Ballester Herrera MJ., Giralt Muiña P., Ruiz Cano R., León Martín A. y Giralt Muiña J. Tasa estimada de disposición de glucosa como marcador de insulinoresistencia en pacientes pediátricos con

diabetes mellitus tipo 1 y sobrepeso-obesidad. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2012;3(1):26-36.

- Pascuali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary in premenopausal women. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 39: 1-16.
- Pavón I, Alameda C. y Olivar J. Obesidad y menopausia. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España. Nutri Hosp. 2006;21(6): 633-637
- Peiris AN, Mueller RA, Smith GA, et al. Splanchnic insulina metabolismo in obesity. Influence of body fat distribution. J Clin Invest 1986; 78: 1648-1657.
- Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. Diabetes Care 2001;24:1050-2.
- Pérez A, Herrera H, Hernández R, Hernández Y, Beltrán A, Ávila G. Waist circumference percentiles in Hispanics aged 18-102 years. E Spen Eur E J Clin Nutr Metab 2011; 6: e165-e170.
- Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? Studies in women. Metabolism 2008; 57:838-844.
- Pinheiro AC, Miranda HH, Bressan J. Effect of high-sucrose and high-fat diets ingested under free-living conditions in insulin resistance in normal-weight and overweight women. Nutricion Hospitalaria. V.22.n1. Madrid. en-feb 2007
- Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. Semin Reprod Med 2010; 28:426-434
- Rappelli A: Hypertension and obesity alter the menopause. J Hypertens 2000;20 (Supl.2):S26-8.
- Recasens M., Ricart W., Fernandez-Real JM. Obesidad e inflamación. Rev Med Uni Navarra/Vol 48,Nº 2. 2004. 49-50
- Recasens M., Ricart W., Fernandez-Real JM. Obesidad e inflamación. Rev Med Univ Navarra/ Vol 48, Nº 2, 2004, 49-54.
- Ren J, Kelley RO. Cardiac health in women with metabolic syndrome: clinical aspects and pathophysiology. Obesity (Silver Spring). 2009; 17:1114-23
- Robertson RP. B-Cell deterioration during diabetes: what's in the gun? Trends Endocrinol Metab. 2009 October ; 20(8): 388–393.

- Rodriguez LE., la obesidad y sus consecuencias clinicometabólicas. Revista cubana de endocrinología. Sep 2004. Versión on-line. ISSN. 1561-2953
- Rohan TE., Heo M., Choi L., Datta M., Freudenheim JL, Kamensky V, et al. Body fat and breast cancer risk in postmenopausal women: a longitudinal study. J Cancer Epidemiol 2013; 2013: 754815.
- Rojas S, Lopera JS, Cardona J, Vargas N. Síndrome metabólico en la menopausia, conceptos clave. Rev Chil Obstet Ginecol 2014; 79(2): 121-128
- Rolla A. Regulation of body weight. Medwave 2009. En; 09(1): e 3695 doi: 10.5867/medwave. 2009.01.3695.
- Roncari DAK. Pre-adipose cell replication and differentiation. TIBS 1984; 9:486-489.
- Rosano GM, Vitale C, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? Ann N Y Acad Sci. 2006 Dec; 1092:341-8.
- Samaras K., Spector TD., Nguyen TV. Independent factors determine the amount and distribution of fat in women after the menopause. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:781-5
- Samocha-Bonet D., Chisholm DJ., Tonks K., Campbell LV., Greenfield JR. Insulin –sensitive obesity in humans- a ‘favorable fat’ phenotype? Trends in Endocrinology and Metabolism 2012, Vol. 23, Nº 3.
- Sayeed MA, Mahtab H, Latif ZA, Khanam PA, Ahsan KA, Banu A, Azad Khan AK. Waist-to-height ratio is a better obesity index than body mass index and waist-to-hip ratio for predicting diabetes, hypertension and lipidemia. Bangladesh Med Res Counc Bull 2003; 29:1-10.
- Segura A. y Rius G. Factores de riesgo cardiovascular en una población rural de Castilla-La Mancha. . Rev Esp Cardiol 1999; 52: 577-588.
- Sepe A, Tchkonja T, Thomou T, Zamboni M, Kirkland JL. Aging and regional differences in fat cell progenitors – a mini-review. Gerontology 2011; 57: 66–75.
- Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. Int J Obes Relat Metab Disord 2005;29 (6): 571-8.
- Shimomura I, Funahashita T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa

- Y. Enhanced expresión of PAI-1. In visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2: 800-803.
- Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, ed (2012). Libro de Consenso Endocrinología Pediátrica. . DMT1. Predicción y Diagnóstico Clínico. Capítulo 22.
  - Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc)*. 1996; 107: 782-7.
  - Soriguer F1, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 1: 88-93.
  - Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 843-848;
  - Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 895-901.
  - Stampfer MJ., Golditz GA., Willett WC., Manson JE., Rosner B., Speizer FE. and Hennekens CH. Postmenopausal Estrogen Therapy and Cardiovascular Disease — Ten-Year Follow-up from the Nurses' Health Study *N Engl J Med* 1991; 325:756-762 .
  - Stepień M, Rosniak-Bak K, Paradowski M, Misztal M, Kujawski K, Banach M, Rysz J. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: preliminary results. *Med Sci Monit* 2011; 17: PR13-18.,
  - Sumner A, Sen S, Ricks M, Frempong B, Sebring N, Kushner H: Determining the waist circumference in african americans which best predicts insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 841-846.
  - Tabares M., Aguilera JR., Velazquez B., Garza P., Angulo LC., Garcia R. Síndrome metabólico en la menopausia: implicaciones de la terapia hormonal. *Perinatología y reproducción humana*. Feb 2012. Vol 26, Nº 1. Pp 25-29.
  - Taniguchi A, Nakai Y, Sakai M, Yoshii S, Hayashi M, Nishitani K. Relationship of regional adiposity to insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 966-8.

- Teede HJ, Lombard C, Deeks AA. Obesity, metabolic complications and the menopause: an opportunity for prevention. *Climacteric* 2010; 13:203-209
- Teh BH., Pan WH, et al. The reallocation of body fat toward the abdomen persists to very old age, while body mass index declines after middle age in Chinese. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 683-687.
- The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society (NAMS). *Menopause* 2012; 19:257-71.
- Tchernof A, Poehlman ET. Efectos de la transición de la menopausia en la grasa corporal y la distribución de la grasa corporal. *Obes Res* 1998; 6:246-254.
- Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Feb;24(2):226-31.
- Triglycerides. Cobas® Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim. 2011-01, V 3 Español. [www.roche.com](http://www.roche.com) 5171407190V3, TRIGL.
- Ushiroyama T., Sakuma K, Keda AI. EKI MU: the hdl2/hdl3 ratio in menopause. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88:303-8.
- Varela JE. Bariatric surgery: a cure for diabetes? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 138:5027-5037.
- Vargas Hernandez VM., Acosta-Altamirano G., Moreno-Eutimio MA., Vargas-Aguilar VM., Flores-Barrios K., Tovar-Rodriguez JM. Terapia Hormonal de reemplazo durante la menopausia. Del riesgo al beneficio. *Rev Hosp Jua Mex* 2013; 80(4): 251-261.
- Vasques AC., Rosado L., Rosado G., Ribeiro RC., Franceschini S., y Geloneze B. Indicadores
- Velásquez N. El papel de los esteroides sexuales en la distribución de la grasa corporal y su relación con la obesidad del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2011; 71 (1): 49-64.
- Vitale G., Salvioli S. & Franceschini C. Oxidative stress and the ageing endocrine system. *Nature Review Endocrinology* 9, 228-240(April 2013)/doi:10.1038/nrendo. 2013.29. Traducido por Diego Fernandez Cortés. Estrés oxidativo y envejecimiento del sistema endocrino. Abril 2013.
- Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, Haffner S, Selby J, Borok GM, Henkin L, Howard G, Savage PJ, Saad MF, et al The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) objectives, design, and recruitment results.

Annals of Epidemiology. Volumen 5, Issue 6. Pages 464-472. November 1995.

- Wang G,Zheng ZJ,Heath G,Macera C,Pratt M,Buchener D. Economic burden of cardiovascular disease associated with excess body weight in U.S. adults. Am J Prev Med. 2002; 23:1-6.
- Whassertheil- Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson J, Wong N y cols.: Hypertension and its treatment in postmenopausal women: base-line data from the Women's Health Initiative. Hypertension 2000; 36: 780-9.
- Wu SI, Chou P, Tsai ST. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. J Clin Epidemiol. 2001;54: 117-20.
- Zadeh-Vakili A, Tehrani FR, Hosseini F. Waist circumference and insulin resistance: a community based cross sectional study on reproductive aged Iranian women. Diabetol Metab Syndr 2011; 3: 18. doi: 10.1186/1758-5996-3-18.
- Zafon C. Envejecimiento y resistencia a la insulina. Más allá del síndrome metabólico. Rev Esp Geriatr Gerontol 2007; 42: 302-311.





## **Anexo I**

### **HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título de la investigación

“Influencia de la menopausia en la prevalencia de la resistencia a la Insulina en la población urbana de Talavera de la Reina”.

Descripción

Usted ha sido invitado a participar en una investigación sobre la influencia de las hormonas de la mujer en la aparición de enfermedades como la Diabetes, la HTA o la obesidad, entre otras. Esta investigación es realizada por M<sup>a</sup> Remedios Asensio Nieto, Residente de Medicina Familiar y Comunitaria de 2º año, en la Gerencia de Atención Primaria de Talavera de la Reina. El propósito de esta investigación es conocer cuáles son los cambios que tienen lugar en estas etapas para poder actuar sobre ellos y prevenir los efectos negativos que se van produciendo a lo largo de vida de la mujer. Controlando la dieta, el ejercicio físico, los hábitos tóxicos,... mejoraremos la calidad de vida, y con ello la aparición de enfermedades cardiovasculares. Usted fue seleccionado por muestreo aleatorio estratificado por edad a partir de la tarjeta sanitaria desde la Gerencia de Atención Primaria de Talavera de la Reina.

Se espera que en este estudio participen aproximadamente 113 mujeres entre 35 y 64 años, como voluntarias.

Si acepta participar en esta investigación, se le solicitará:

- una primera visita en la que le haremos una serie de preguntas sobre sus antecedentes personales y familiares en referencia a la salud, así como medida de TA y parámetros antropométricos (peso, talla, perímetro cintura y cadera), y
- una segunda visita para la extracción sanguínea.

El participar en este estudio le tomará aproximadamente 15 minutos para la

entrevista y 10-15 minutos para la extracción sanguínea.

#### Riesgos y beneficios

Los riesgos asociados con este estudio son los derivados de la extracción sanguínea: dolor, hematoma en el lugar de la punción.

Los beneficios esperados de esta investigación es conocer como afectan los cambios relacionados con la menopausia al manejo de la glucemia, con el fin de prevenir la aparición de patologías relacionadas: obesidad, HTA y Diabetes, entre otras.

#### Confidencialidad

Los datos personales que se requieren (Ej.: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio.

Para garantizar el anonimato de su identidad (asegurar que la información de su muestra de sangre no sea relacionada con su identidad), su muestra sólo irá identificada desde el momento mismo de la extracción con un código, no con un nombre. Sólo este código, y nunca su identidad, aparecerá donde figure la información clínica referida a usted. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad por el SESCOAM.

El acceso a dicha información quedara restringido al personal del SESCOAM designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

Los datos obtenidos en este estudio podrán ser utilizados para posteriores investigaciones.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales.

En cualquier caso, todo el proceso de confidencialidad se basará en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE num. 298 de 14 de Diciembre de 1999).

#### Derechos

Si ha leído este documento y ha decidido participar, por favor entienda que su participación es completamente voluntaria y que usted tiene derecho a abstenerse de participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin ninguna penalidad. También tienen derecho a no contestar alguna pregunta en particular. Además, tiene derecho a recibir una copia de este documento.

Si tiene alguna pregunta o desea más información sobre esta investigación, por favor comuníquese con la Dra. M<sup>a</sup> Remedios Asensio Nieto en el 617230409.

Su firma en este documento significa que ha decidido participar después de haber leído y discutido la información presentada en esta hoja de consentimiento.

Nombre del participante,	Firma	Fecha
--------------------------	-------	-------

He discutido el contenido de esta hoja de consentimiento con el arriba firmante.  
Le he explicado los riesgos y beneficios del estudio.

Nombre del investigador,	Firma	Fecha
--------------------------	-------	-------

## Anexo II

### FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

Datos personales:

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha de Nacimiento \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ N° SS ó C.I.P., \_\_\_\_\_ D.N.I. n° \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_ Nacionalidad \_\_\_\_\_

Constantes y Medidas antropométricas

Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_

Perímetro Cintura \_\_\_\_\_ Perímetro Cadera \_\_\_\_\_

Índice Cintura / Cadera \_\_\_\_\_

Presión Arterial \_\_\_\_\_ FUR \_\_\_\_\_

Variables:

Glucemia Basal \_\_\_\_\_ Insulinemia Basal \_\_\_\_\_ Índice HOMA \_\_\_\_\_

CT \_\_\_\_\_ cLDL \_\_\_\_\_ cHDL \_\_\_\_\_ TG \_\_\_\_\_ FSH \_\_\_\_\_



### Anexo III

#### CONSENTIMIENTO PARTICIPACIÓN EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Titulo del estudio:

“INFLUENCIA DE LA MENOPAUSIA EN LA PREVALENCIA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA POBLACIÓN URBANA DE TALAVERA DE LA REINA”

Yo,... .....de ..... años de edad

(Nombres y apellidos paciente)

Con domicilio en..... y

DNI...nº.....

#### DECLARO

He hablado con Dr/Dra.....

(Nombre del facultativo)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones



3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

## CONSENTIMIENTO

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Autorizo que mis datos del estudio, sean procesados y revisados como se describe en el consentimiento.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Fdo EL PACIENTE

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado.

Fdo EL MÉDICO

Fecha:

## REVOCACIÓN

Don/Doña..... de.....años de edad (Nombre y dos apellidos del paciente)

Con domicilio en.....y DNI. nº.....

Revoco el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir en contestar el cuestionario propuesto, que doy con esta fecha

por finalizado.

En.....

Lugar y fecha)

Fdo EL MEDICO

Fdo EL PACIENTE